

Estudo de formulação de microesferas de acetobutirato de celulose com diferentes concentrações de Poloxamer 188

Formulation study of cellulose acetate butyrate microspheres with different concentrations of Poloxamer 188

Daniela Cristina de Medeiros¹; Tatiany Faria²; Elenara Lemos-Senna³

Resumo

Microesferas de liberação prolongada de diclofenaco de sódio (DFS) foram preparadas empregando o acetobutirato de celulose (ABC) para obtenção da matriz polimérica. Buscando modular a velocidade de liberação do fármaco, a adição de Poloxamer 188 na formulação foi testada, com diferentes proporções de ABC: Pluronic F68 (1:0; 9:1; 3:1 e 1:1). Com exceção da formulação contendo ABC e Pluronic F68 na proporção de 1:1, as outras formulações testadas conduziram à formação de partículas esféricas de tamanho micrométrico. Quando a mistura ABC:Pluronic F68 (1:1) foi empregada, ocorreu a precipitação de uma massa polimérica, sendo este efeito relacionado à elevada concentração do polímero hidrofílico na preparação. Quando comparado com as microesferas preparadas unicamente com ABC, o teor e a eficiência de encapsulação aumentaram com o acréscimo de Poloxamer 188 às formulações. Efeito semelhante foi observado na avaliação da velocidade de liberação do fármaco em meio tampão fosfato pH 7,5. Enquanto as microesferas preparadas apenas com ABC conduziram à liberação de 25% do fármaco encapsulado após 12 horas de ensaio, as microesferas preparadas com relação ABC:Pluronic 9:1 e 3:1 conduziram à liberação de 30% e 70% do fármaco, respectivamente.

Palavras-chave: Microesferas. Diclofenaco de sódio. Poloxamer 188. Acetobutirato de celulose.

Abstract

Extended-release microspheres containing sodium diclofenac were prepared using the cellulose acetate butyrate (CAB) to obtain the polymer matrix. Looking to modulate the rate of drug release, the addition of Poloxamer 188 at different concentrations into formulations was tested in order to obtain CAB to Poloxamer ratio of 1:0, 9:1, 3:1 and 1:1. Excepting for the formulation containing CAB and Poloxamer 1:1, the other formulations resulted in formation of spherical particles of micrometer size range. When the mixture CAB:Poloxamer (1:1) was employed, the precipitation of a polymeric mass occurred, and this effect was related to the high concentration of the hydrophilic polymer in the preparation. When compared to the microspheres prepared only with CAB, the drug content and the encapsulation efficiency increased with the addition of Poloxamer 188 in the formulations. A similar effect was observed in the evaluation of the rate of drug release in pH 7.5 phosphate buffer. While the microspheres prepared with CAB led to release of 25% of the encapsulated drug after 12 hours of testing, the microspheres prepared with CAB: Poloxamer 9:1 and 3:1 resulted in release of 30% and 70% of the drug, respectively.

Keywords: Microspheres. Sodium diclofenac. Pluronic F68®. Cellulose acetate butyrate.

¹ Doutoranda em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina. E-mail: danielamedeiros@hotmail.com (contato principal para correspondência).

² Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. E-mail: tatianyfaria@hotmail.com.

³ Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina. E-mail: emtlsenna@hotmail.com.

Introdução

O diclofenaco de sódio (DFS) corresponde ao sal sódico do ácido 2,6-diclorofenilaminobenzoacético. É um agente anti-inflamatório não esteroidal (AINE), que foi aprovado para diversos usos, como para o tratamento sintomático e prolongado da artrite reumatoide, da osteoartrite e da espondilite anquilosante (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 1996). O DFS exibe também atividades analgésica, antipirética e anti-dismenorrêica. Sua ação farmacológica é similar àquela dos outros AINEs, inibindo a atividade da enzima cicloxigenase, que resulta no decréscimo da formação dos precursores de prostaglandinas e tromboxanos a partir do ácido araquidônico (McEVOY, 2000).

Tal como acontece com outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), seus efeitos colaterais podem resultar em dano na mucosa gastrointestinal, irritação e sangramento (STOEF et al., 2012; TUNÇAY et al., 2000).

Este fármaco é rapidamente e quase completamente absorvido no trato gastrintestinal, apresentando um tempo de meia-vida biológico relativamente curto ($t_{1/2} = 2$ h). A necessidade de administração de várias doses diárias do DFS leva a flutuações na concentração plasmática, causando reações adversas como dor de cabeça, tontura, efeitos sobre o sistema nervoso central, disfunção renal, reações hepáticas graves e erupção cutânea, entre outros (McEVOY, 2000).

Neste sentido, a adesão do paciente ao tratamento dependeria não somente da simplificação do regime de administração, mas também da aceitação da própria medicação em termos de tolerabilidade. Diante disso, o desenvolvimento de preparações de liberação prolongada apresenta grandes vantagens, uma vez que o fármaco seria liberado gradualmente a partir da forma farmacêutica, diminuindo não somente o número de doses diárias, mas igualmente as flutuações plasmáticas causadas pela liberação imediata de grande quantidade do fármaco.

A microencapsulação tem-se mostrado uma excelente estratégia no desenvolvimento de formulações de liberação prolongada (BARACAT et al., 2012; GUAZELLI et al., 2013; RONG et al., 2012). Dentre as técnicas de microencapsulação destaca-se a emulsificação/evaporação do solvente, amplamente utilizada face à simplicidade dos procedimentos envolvidos e às possibilidades de otimização de características físicas e físico-químicas das mesmas. A estrutura final e a composição das microesferas são resultantes de uma complexa contribuição das características do polímero, fármaco, solvente e agentes emulsificantes (WATTS; DAVIES; MELIA, 1990).

O acetobutirato de celulose (ABC) é um éster de celulose que tem sido empregado por sua excelente propriedade de formação de filmes hidrofóbicos aplicáveis à microencapsulação de fármacos (JELVEHGARI; ATAPOUR; NOKHODCHI, 2009). Entretanto, a utilização de polímeros muito hidrofóbicos para a microencapsulação conduz à obtenção de perfis de liberação lentos, pois dificultam a entrada de água na matriz, dificultando a dissolução e posterior difusão do fármaco (RINALDI et al., 2009; ZANETTI-RAMOS et al., 2006).

Uma das alternativas que têm sido propostas para contornar os problemas decorrentes da baixa velocidade de liberação de fármacos consiste na associação de polímeros para a obtenção de sistemas matriciais. Nas microesferas, a adição de um segundo polímero à formulação resulta em modificações estruturais e físico-químicas da matriz que conduzem a alterações nas características de tamanho, eficiência de encapsulação, velocidade de liberação e, conseqüentemente, nas propriedades biofarmacêuticas do medicamento (ANGADI; MANIESHWAR; AMINABHAVI, 2010; BABU et al., 2007; BIDONE et al., 2009; JACKSON et al., 2007; RINALDI et al., 2009; YEH; DAVIS; COOMBES, 1996). A presença de um segundo polímero pode ter influência também sobre as características morfológicas das micropartículas

(SETH; KATTI, 2012).

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi verificar a viabilidade da adição de Poloxamer 188 na preparação das microesferas, bem como o efeito da adição do mesmo sobre a velocidade de liberação do DFS. A utilização de misturas de polímeros com intuito de otimizar a liberação de fármacos tem sido extensamente pesquisada. No entanto, o efeito da mistura de ABC e Poloxamer 188 em diferentes proporções, sobre a velocidade de liberação do DFS não foi demonstrado em trabalhos anteriores, evidenciando a originalidade do presente trabalho.

Material e Métodos

Material

O Diclofenaco de sódio foi cedido pela Novartis (Brasil). O acetobutirato de celulose (MM 70.000; 37% de grupamentos butirila e 13,5% de grupamentos acetila) foi adquirido da Aldrich Chemical Company, Inc, (EUA); o Pluronic F68® da BASF Corporation (EUA); o monooleato de sorbitano (SPAN 80) da Beraca Ind. Com. LTDA (Brasil); a vaselina líquida da Importadora Química Delaware LTDA (Brasil).

Todos os outros solventes empregados foram de grau farmacêutico.

Métodos

Preparação das microesferas

A preparação das microesferas foi realizada pela metodologia de emulsão e evaporação do solvente descrita na literatura (WATTS; DAVIES; MELIA, 1990). Assim, 10 mL de uma solução acetônica de acetobutirato de celulose (ABC, MM 70.000) ou acetobutirato e poloxamer 188, contendo diclofenaco de sódio previamente dissolvido (fase dispersa ou interna) foram emulsionados em 100 mL de vaselina líquida contendo Span 80 1% (p/V) como estabilizante (fase dispersante ou externa). A vaselina líquida foi previamente saturada com o solvente da fase interna, a acetona. A emulsão formada foi mantida sob agitação de 650 rpm em temperatura ambiente durante 24 h para completa evaporação do solvente da fase interna. As microesferas formadas foram filtradas, lavadas três vezes com cerca de 50 mL de n- hexano e secas em estufa sob pressão reduzida durante 4 h à temperatura ambiente. As formulações testadas podem ser visualizadas na tabela 1.

Tabela 1 - Formulações preparadas com diferentes proporções de ABC:Pluronic F68.

Fase		Formulação			
		1	2	3	4
Fase interna	Diclofenaco de sódio (g)	0,625	0,625	0,625	0,625
	ABC 70 000 (g)	5,0	4,5	3,75	2,5
	Pluronic F68 (g)	0	0,5	1,25	2,5
	Acetona qsp mL	100	100	100	100
Fase externa	SPAN 80 (g)	5,0	5,0	5,0	5,0
	Vaselina líquida mL qsp	500	500	500	500
Relação ABC:Pluronic F68		1:0	9:1	3:1	1:1

Fonte: Autores

Determinação da Eficiência de Encapsulação e do Teor de DFS nas Microesferas

Cerca de 30 mg de microesferas, exatamente pesadas, foram colocadas em 25,0 mL de metanol e a mistura foi mantida sob agitação magnética por 2 horas. A mistura foi então filtrada quantitativamente para um balão de 50,0 mL e o volume foi completado com metanol. Esta solução foi diluída três vezes e então analisada no ultravioleta a 284 nm. A concentração de DFS foi estimada comparando-se a absorção obtida com a absorção de uma solução padrão do fármaco de concentração conhecida (10 µg/mL). A eficiência de encapsulação do fármaco (%) foi calculada relacionando-se a quantidade de DFS encontrado nas microesferas com a quantidade inicialmente adicionada às formulações. O teor de fármaco (mg/100 mg microesferas) foi igualmente estimado.

Avaliação dos Perfis de Liberação do Diclofenaco de Sódio a partir das Microesferas

Microesferas em quantidade correspondente a 25 mg de diclofenaco de sódio foram exatamente pesadas e transferidas para o interior de cápsulas de gelatina dura e colocadas em 300 mL de meio tampão fosfato pH 7,5 +/- 0,1. O meio de liberação foi mantido a 37°C sob agitação magnética. Alíquotas de 0,5 mL do meio de liberação foram retiradas no tempo zero e após 0,5; 1; 2; 3; 4; 8 e 12 horas de ensaio e analisadas por espectrofotometria de absorção no ultravioleta a 284 nm. Os valores de absorção obtidos foram comparados com a absorção de uma solução padrão de DFS de concentração conhecida. A partir destes resultados as curvas de liberação expressas em % de fármaco liberado versus tempo (min) foram plotadas.

Resultados e Discussão

Preparação das microesferas

A preparação das microesferas foi realizada pela técnica de emulsão/evaporação do solvente. Com exceção da formulação contendo ABC e Poloxamer 188 na proporção de 1:1, as outras formulações testadas conduziram à formação de partículas esféricas. Quando a mistura ABC: Poloxamer 188 (1:1) foi empregada, ocorreu a precipitação de uma massa polimérica, sendo este efeito relacionado à elevada concentração do polímero hidrofílico na preparação. Yeh, Davis e Coombes (1996), utilizando blendas de poly (DL lactide-co-glycolide) (PLG) e poloxameros para preparação de microesferas contendo ovoalbumina, evidenciaram este mesmo fenômeno, para concentrações de PLG menores que 25%.

Determinação da eficiência de encapsulação e do teor de DFS nas microesferas

Os valores obtidos de eficiência de encapsulação e teor de DFS podem ser visualizados na Tabela 2. Em comparação com a formulação contendo unicamente ABC, a adição de Poloxamer 188 na formulação provocou um aumento na eficiência de encapsulação e no teor de fármaco nas partículas. Provavelmente, a adição de Poloxamer 188 levou à formação de partículas mais hidrofílicas, aumentando assim a afinidade do diclofenaco de sódio pela matriz polimérica. Yeh, Davis e Coombes (1996) também obtiveram um aumento significativo na quantidade de ovoalbumina encapsulada nas microesferas de PLG, com adição de Pluronic nas formulações. No entanto, o aumento na quantidade de Pluronic F68® em implantes preparados com poly (DL-lactic acid) (PLA), não afetou significativamente a eficiência de encapsulação da dexametasona (LI et al., 2013).

Tabela 2 - Valores de eficiência de encapsulação (%) e teor de DFS (mg/100 mg) obtidos no estudo preliminar.

Formulação	Relação ABC: Pluronic	Eficiência de encapsulação (%)	Teor de DFS (mg/100mg)
1	1:0	54,78	6,09
2	9:1	72,09	8,00
3	3:1	75,37	8,38
4	1:1	nd	nd

nd: não determinado

Fonte: Autores

Avaliação dos Perfis de Liberação do Diclofenaco de Sódio a partir das Microesferas

Os resultados obtidos no ensaio de liberação do DFS a partir das microesferas preparadas com blendas de ABC e Poloxamer 188 em diferentes proporções podem ser visualizados na Figura 1. Nestes resultados pode ser observado que o emprego de Pluronic F68 conduz à liberação mais rápida do DFS, quando comparado com microesferas preparadas somente a partir de ABC. A diferença na velocidade de liberação proporcionada pela utilização de Pluronic F68[®] nas formulações pôde ser nitidamente visualizada com o aumento da quantidade do mesmo. Neste caso, enquanto as microesferas preparadas apenas com ABC conduziram à liberação de 25% do fármaco encapsulado após 12 horas de ensaio, as microesferas preparadas com relação ABC:Pluronic 9:1 e 3:1 conduziram à liberação de 30% e 70% do fármaco, respectivamente, no mesmo período. Assim, a maior quantidade de fármaco liberada pode estar relacionada ao efeito solubilizante proporcionado pela presença de Pluronic F68[®] na formulação.

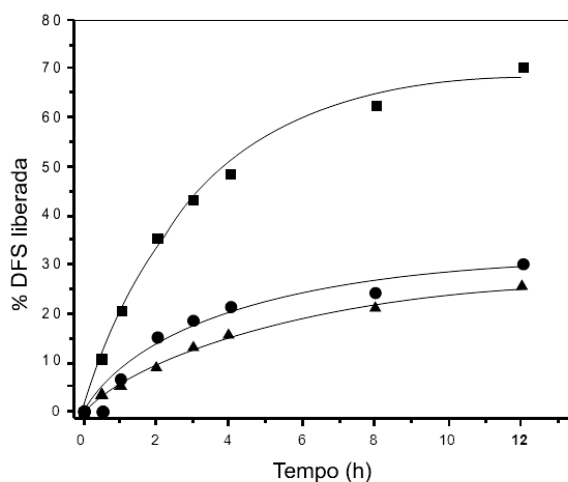
Vários estudos tem demonstrado que a incorporação de polímeros hidrofílicos em matrizes hidrofóbicas pode alterar o perfil de liberação do

fármaco.

Zanetti e colaboradores (2006) avaliaram o efeito da adição de polietilenoglicóis (PEGs) nas formulações de microesferas de acetobutirato de celulose (ABC) contendo carbamazepina. Neste caso, um melhor perfil de liberação foi obtido com microesferas preparadas com ABC de menor peso molecular e com adição de PEG 1500. A maior velocidade de liberação da carbamazepina foi atribuída a maior porosidade das partículas, proporcionada pela adição de PEG 1500. Huatan e colaboradores (1995) demonstraram que a liberação de uma proteína modelo, a albumina sérica bovina, foi maior a partir de matrizes preparadas com misturas ternárias de poli- ϵ -caprolactona (PCL) de alto e baixo peso molecular e Synperonic L61 do que a partir de matrizes preparadas com misturas de poli- ϵ -caprolactona unicamente. A maior taxa de liberação foi atribuída ao aumento do conteúdo de água na matriz para difusão da proteína e à eliminação do Synperonic L61, causando um notável desvio do modelo de Fick. Yeh, Davis e Coombes (1996) investigaram a capacidade de Pluronic em alterar as características de liberação e a quantidade da proteína ovoalbumina liberada a partir de micropartículas de PLG. Neste estudo, a capacidade de liberação da proteína de micropartículas

preparadas a partir de blendas PLG/Pluronic F127 (1:2) foi maior do que a partir de partículas preparadas unicamente com PLG. Os autores atribuíram estes resultados à rápida dissolução do Pluronic a partir da micropartícula e extração da proteína, eliminando o período de latência do perfil de liberação. Em um estudo realizado por Tran e colaboradores (2012), os autores constataram que a adição um polímero hidrofílico (PEG) em microesferas de PLG aumentou a liberação da proteína lisozima a partir das partículas.

Figura 1 - Perfis de liberação do DFS a partir das microesferas preparadas com proporção ABC: Pluronic F68: (■) 3:1, (●) 9: 1, (▲) 1: 0 em tampão fosfato pH 7,5.



Fonte: Autores.

A associação de polímeros em sistemas matriciais tem-se mostrado recentemente como importante estratégia farmacotécnica na busca da modificação do perfil de liberação de fármacos. Blendas podem ser efetivas para alterar as propriedades físicas e mecânicas de cada polímero individualmente. Dependendo das propriedades termodinâmicas e da escolha dos polímeros, diferentes graus de separação de fases podem ser observados nas

blendas poliméricas, levando a uma variação no seu comportamento de degradação (MI et al., 2002). Nos sistemas de liberação, o uso de blendas permite a variação sistemática da permeabilidade de micropartículas, além de fornecer um meio de modular a velocidade de biodegradação da matriz polimérica (CHA; PITT, 1990).

Conclusão

Os resultados deste estudo fornecem bons indicativos do potencial que a adição de Pluronic F68® apresenta em alterar o perfil de liberação do DFS, contribuindo ainda para o aumento da quantidade de fármaco encapsulado. O ajuste da concentração de Poloxamer 188 em matrizes de acetobutirato de celulose permitiria a modulação da velocidade de liberação do fármaco. Entretanto, sendo a formulação proposta destinada à administração oral, a proporção ABC:Poloxamer 3:1 pareceu ser mais promissora, uma vez que foi obtido uma maior quantidade de fármaco liberada em 12 h, e uma maior eficiência de encapsulação do mesmo.

Agradecimentos

Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq/BIC/UFSC).

Referências

- ANGADI, S. C.; MANIESHWAR, L. S.; AMINABHAVI, T. M. Interpenetrating polymer network blend microspheres of chitosan and hydroxyethyl cellulose for controlled release of isoniazid. *International Journal of Biological Macromolecules*, Guildford, v. 47, p. 171–179, 2010.
- BABU, V. R.; SAIRAM, M.; HOSAMANI, K. M.; AMINABHAVI, T. M. Preparation of sodium

- alginate–methylcellulose blend microspheres for controlled release of nifedipine. *Carbohydrate Polymers*, Barking, v. 69, n. 2, p. 241–250, 2007.
- BARACAT, M. M.; NAKAGAWA, A. M.; CASAGRANDE, R.; GEORGETTI, S. R.; VERRI, W. A.; FREITAS, O. Preparation and characterization of microcapsules based on biodegradable polymers: pectin/casein complex for controlled drug release systems. *AAPS PharmSciTech*, Arlington, v. 13, n. 2, p. 364–372, 2012.
- BIDONE, J.; MELO, A. P. P.; BAZZO, G. C.; CARMIGNAN, F.; SOLDI, M. S.; PIRES, A. T. N.; LEMOS-SENNA, E. Preparation and characterization of ibuprofen-loaded microspheres consisting of poly(3-hydroxybutyrate) and gelatin composites for controlled drug release. *Materials Science and Engineering C*, Hannover, v. 29, n. 2, p. 588–593, 2009.
- CHA, Y.; PITT, C. G. The biodegradability of polyester blends. *Biomaterials*, Netherlands, v. 11, p. 108–112, 1990.
- GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. *The Pharmacological basis of therapeutics*. 9. ed. New York: Mc Graw Hill, 1996.
- GUAZELLI, C. F. S.; FATTORI, V.; COLOMBO, B. B.; GEORGETTI, S. R.; VICENTINI, F. T.; CASAGRANDE, R.; BARACAT, M. M.; VERRI, W. A. Quercetin-loaded microcapsules ameliorate experimental colitis in mice by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. *Journal of Natural Products*, Cincinnati, v. 76, n. 2, p. 200–208, 2013.
- HUATAN, H.; COLLETT, J. H.; ATTWOOD, D.; BOOTH, C. Preparation and characterization of poly(ϵ -caprolactone) polymer blends for the delivery of proteins. *Biomaterials*, Surrey, v. 16, p. 1297–1303, 1995.
- JACKSON, J. K.; HUNG, T.; LETCHFORD, K.; BURT, H. M. The characterization of paclitaxel-loaded microspheres manufactured from blends of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) and low molecular weight diblock copolymers. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v. 342, p. 6–17, 2007.
- JELVEHGARI, M.; ATAPOUR, F.; NOKHODCHI, A. Micromeritics and release behaviours of cellulose acetate butyrate microspheres containing theophylline prepared by emulsion solvent evaporation and emulsion non-solvent addition method. *Archives of Pharmacal Research*, Seoul, v. 32, p. 1019–28, 2009.
- LI, D.; GUO, G.; FAN, R.; LIANG, J.; DENG, X.; LUO, F.; QIAN, Z. PLA/F68/Dexamethasone implants prepared by hot-melt extrusion for controlled release of anti-inflammatory drug to implantable medical devices: I. Preparation, characterization and hydrolytic degradation study. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v. 441, n. 1/2, p. 365–372, 2013.
- McEVOY, G. K. *AHFS DRUG INFORMATION*. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists, 2000.
- MI, F.; LIN, Y. M.; WU, Y. B.; SHYU, S. S.; TSAI, Y. H. Chitin/PLGA blend microspheres as a biodegradable drug-delivery system: phase-separation, degradation and release behavior. *Biomaterials*, Surrey, v. 23, n. 15, p. 3257–3267, 2002.
- RINALDI, A. P. T.; MAZERA, S. K.; PEZZINI, B. R.; ZÉTOLO, M.; BAZZO, G. C. Preparo e caracterização de micropartículas de acetobutirato de celulose e poli(3-hidroxibutirato) contendo piroxicam. *Acta Scientiarum, Health Sciences*, Maringá, v. 31, n. 1, p. 51–56, 2009.
- RONG, X.; YANG, S.; MIAO, H.; GUO, T.; WANG, Z.; SHI, W.; MO, X.; YUAN, W.; JIN, T. Effects of erythropoietin-dextran microparticle-based PLGA/PLA microspheres on RGCs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, St. Louis, v. 53, p. 6025–6034, 2012.
- SETH, A.; KATTI, D. S. A one-step electrospray-based technique for modulating morphology and surface properties of poly(lactide-co-glicolide)

microparticles using Pluronic®. *International Journal of Nanomedicine*, Auckland, v. 7, p. 5129-36, 2012.

STOEF, P. R.; GUZZI, S.; CARLETTO, M. S.; LOBO, V. S.; ROSA, M. F. Caracterização e qualificação de diclofenaco de sódio como padrão secundário. *Acta Scientiarum, Technology*, Maringá, v. 34, n. 1, p. 89-95, 2012.

TRAN, V. T.; KARAM, J. P.; GARRIC, X.; COUDANE, J.; BENOÎT, J. P.; MONTERO-MENEI, C. N.; VENIER-JULIENNE, M. C. Protein-loaded PLGA-PEG-PLGA microspheres: A tool for cell therapy. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, Amsterdam, v. 45, n. 1/2, p. 128-137, 2012.

TUNÇAY, M.; CALIŞ, S.; KAŞ, H. S.; ERCAN, M. T.; PEKSOY, I.; HINCAL, A. A. Diclofenac sodium incorporated PLGA (50:50) microspheres: formulation considerations and in vitro:in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, Amsterdam, v. 195, n. 1/2, p. 179-188, 2000.

WATTS, P. J.; DAVIES, M. C.; MELIA, C. D. Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation: An Overview of techniques and applications. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, Boca Raton, v. 7, n. 3, p. 235-259, 1990.

YEH, M.; DAVIS, S. S.; COOMBES, A. G. A. Improving protein delivery from microparticles using blends of poly(DL lactide co-glycolide) and poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) copolymers. *Pharmaceutical Research*, Stuttgart, v. 13, n. 11, p. 1693-1698, 1996.

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*, Buenos Aires, v. 25, n. 2, p. 177-183, 2006.

Recebido em: 4 de julho de 2012
Aceito em: 4 de outubro de 2013