

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Frederico Minardi de Oliveira

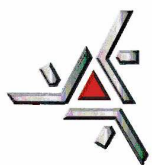
**PRÉ-BIÓTICO NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MATERIAIS
PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE
FÁRMACOS**

**MARINGÁ
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FREDERICO MINARDI DE OLIVEIRA

PRÉ-BIÓTICO NA PESQUISA E
DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MATERIAIS PARA
LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

MARINGÁ

2006

Frederico Minardi de Oliveira

PRÉ-BIÓTICO NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS MATERIAIS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (área de concentração - Produtos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos), da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Profº Drº Osvaldo Albuquerque Cavalcanti

MARINGÁ
2006

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central – UEM, Maringá – PR., Brasil)

PRÉ-BIÓTICO NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
MATERIAIS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

RESUMO

Blendas poliméricas foram propostas no desenvolvimento de novos materiais biodegradáveis para liberação colo-específico de fármacos. Oligossacarídeo α -gluco-oligossacarídeo (α -GOS/Bioecolians[®]), susceptíveis à fermentação específica pela microflora colônica foi incorporado à dispersão aquosa do Eudragit[®]RS30D. As propriedades físico-químicas dos filmes isolados foram investigadas avaliando o índice de intumescimento (Ii%), transmissão de vapor d'água (TVA), espectroscopia em infravermelho (FTIR), análises térmicas (DSC e TGA) e microscopia eletrônica de varredura (SEM). A incorporação do α -GOS na combinação 90:10 registrou aumento estatisticamente significativo no grau de hidratação para os meios fisiológicos testados, assim como, alterações na estrutura dos filmes foram evidenciadas (SEM) na faixa de pH alcalino. Nos ensaios de TVA não houveram diferenças significativas para composições pesquisadas. Entretanto, nas análises de DSC, TGA e FTIR evidenciaram manutenção das propriedades do polímero de base apesar da incorporação do α -GOS. Este estudo indicou que há potencial no uso desta blenda como material para recobrimento farmacêutico, potencialmente sítio-específico.

Palavras chaves: filmes isolados; liberação modificada; pré-bióticos; Eudragit[®]RS30D.

PRÉ-BIÓTICO NA PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
MATERIAIS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

ABSTRACT

Blends polymeric had been proposed as biodegradable materials for colon-specific release of drugs. Oligosaccharide such as α -glucooligosaccharides (Bioecolians[®]/ α -GOS), which is susceptible to fermentation by the colonic microflora, were incorporation of the Aqueous dispersion of Eudragit[®]RS30D. The physicochemical properties free films had been investigated studying their swelling index (Is%), water vapour transmission (WVT), infrared spectroscopy (FTIR), thermal analysis (DSC e TGA) and scanning electronic microscopy (SEM). The incorporation of the α -GOS in the combination 90:10 registered statistically significant increase in degree of hydration of the films, such as, alterations in the structure of the films had been evidenced (SEM) in the band alkaline of pH. No significant difference was found between the values of WVT for the different compositions studied. However, in the analysis DSC, TGA and FTIR they had evidenced maintenance of the properties of polymer of base despite the incorporation of the α -GOS. These studies indicate that there is potential for using such blend in forming films as pharmaceutical coating material site-specificity.

Keywords: free films; modified release; prebiotics; Eudragit[®]RS30D.

SUMÁRIO

	1. Introdução.....	
	p.05	
	2. Materiais e métodos.....	
p.12		
	2.1 Materiais.....	
p.12		
	2.2 Métodos.....	
p.13		
	2.2.1 Preparação dos filmes.....	
p.13		
	2.2.2 Espectroscopia Infra-Vermelho (<i>FTIR</i>).....	
p.14		
	2.2.3 Análise térmica (<i>DSC e TGA</i>).....	
p.14		
	2.2.4 Determinação da Trasmissão de vapor d'água (TVA).....	
p.15		
	2.2.5 Determinação do Índice de intumescimento (Ii%).....	
p.15		
	2.2.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (<i>SEM</i>).....	
p.16		
	2.2.7 Análise estatística.....	
p.17		
	3. Resultados e discussão.....	
p.17		
	3.1 Preparação dos filmes.....	
p.17		
	3.2 Espectroscopia com Infra-Vermelho (<i>FTIR</i>).....	
p.19		
	3.3 Análise térmica (<i>DSC e TGA</i>).....	
p.21		
	3.4 Determinação de Transmissão de vapor d'água (TVA).....	
p.24		
	3.5 Determinação do Índice de intumescimento (Ii%).....	
p.25		
	3.6 Microscopia Eletrônica de Varredura (<i>SEM</i>).....	
p.28		
	4. Conclusão.....	
p.30		
	5. Referências Bibliográficas.....	
p.30		
	6. Índice de Tabelas.....	p.33
	7. Índice de Figuras.....	
p.34		

PREBIOTIC IN THE RESEARCH AND DEVELOPMENT OF NEW MATERIALS FOR DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR MODIFIED RELEASE

Frederico Minardi de OLIVEIRA; Osvaldo Albuquerque CAVALCANTI*;

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá (UEM). Avenida Colombo 5790. CEP 87020-900 Maringá, Paraná, Brasil.

* *Email*: oacavalcanti@uem.br

RESUMO

Materiais poliméricos foram propostos no desenvolvimento de novos materiais biodegradáveis para liberação colo-específico de fármacos. Oligossacarídeo α -gluco-oligossacarídeo (α -GOS/Bioecolians[®]), susceptíveis à fermentação específica pela microflora colônica foi incorporado à dispersão aquosa do Eudragit[®]RS30D para preparação de filmes. As propriedades físico-químicas dos filmes isolados foram investigadas avaliando o índice de intumescimento (Ii%), transmissão de vapor d'água (TVA), espectroscopia em infravermelho (*FTIR*), análises térmicas (*DSC* e *TGA*) e microscopia eletrônica de varredura (*SEM*). A incorporação do α -GOS na combinação 90:10 (Polímero:Oligossacarídeo) registrou aumento estatisticamente significativo no grau de hidratação para os meios fisiológicos testados, assim como, alterações na estrutura de todos os filmes foram evidenciadas (*SEM*) em pH 7,5. Nos ensaios de TVA não houveram diferenças significativas para composições pesquisadas. As análises de *DSC*, *TGA* e *FTIR* evidenciaram manutenção das propriedades do polímero de base apesar da incorporação do

α -GOS. Este estudo indicou que há potencial no uso desta blenda como material para recobrimento farmacêutico, potencialmente sítio-específico.

Palavras chaves: filmes isolados; liberação modificada; pré-bióticos; Eudragit[®]RS30D.

ABSTRACT

Polymers materials have been proposed as biodegradable materials for colon-specific release of drugs. Oligosaccharide such as α -glucooligosaccharides (Bioecolians[®]/ α -GOS), which is susceptible to fermentation by the colonic microflora, were incorporated to an Eudragit[®]RS30D aqueous dispersion for film preparation by casting. The physicochemical properties of the free films have been investigated studying their swelling index (Is%), water vapour transmission (WVT), infrared spectroscopy (FTIR), thermal analysis (DSC e TGA) and scanning electronic microscopy (SEM). The incorporation of the α -GOS in the combination 90:10 registered statistically significant increase in the hydration degree of the films, such as, alterations in the structure of the films had been evidenced (SEM) in alkaline pH 7,5. No significant difference was found between the values of WVT for the different compositions studied. DSC, TGA and FTIR analysis they had evidenced maintenance of the properties of polymer of base despite the incorporation of the α -GOS. These studies indicate that there is potential for using such blend in forming films as pharmaceutical coating material site-specificity.

Keywords: free films; modified release; prebiotics; Eudragit[®]RS30D.

1 - INTRODUÇÃO

Desenvolver novos sistemas para liberação modificada de fármacos destinados as regiões distais do trato gastrointestinal, mais especificamente ao ambiente colônico, constitui campo atrativo e de extremo desafio à pesquisa acadêmica, assim como, industrial farmacêutica. Dispositivos sítios-específicos para liberação controlada de fármacos objetivam quebrar os longos esquemas posológicos inerentes aos tratamentos convencionais, reduzindo efeitos colaterais e aumentando a resposta terapêutica das substâncias farmacologicamente ativas, garantindo um melhor gerenciamento na liberação do fármaco¹⁻⁴. O ambiente colônico pode ser acometido por inúmeras patologias locais, por exemplo, colite ulcerativa, doença de Crohn, câncer colo-retal e síndrome do intestino irritável².

Tratamentos dessas doenças envolvem aplicação de inúmeras tecnologias e artifícios farmacotécnicos tais como, sistemas sensíveis ao pH, tempo-dependentes e sistemas biodegradáveis. Entretanto, vale salientar que estes quadros patológicos promovem fortes alterações fisiológicas a exemplo das faixas de pH, podendo interferir especialmente no sucesso dos sistemas pH-dependente comprometendo a liberação do fármaco. Sistemas convencionais (sólidos orais) obrigatoriamente devem passar e vencer as barreiras fisiológicas do trato digestório, deparando com elevada concentração de diferentes enzimas digestivas, e grande variação de pH, além da motilidade presente durante todo o trajeto do sistema terapêutico¹⁻³.

A relativa constância no tempo de trânsito no intestino delgado, aproximadamente de 3 a 5 h, é uma outra característica fisiológica que pode ser usada como vantagem para atingir o colo especificamente. Após o esvaziamento gástrico, um sistema de liberação controlada de fármaco (tempo-dependente), pretende liberar o fármaco depois de uma fase retardada, o tempo de retardo geralmente depende da espessura do recobrimento⁴.

A região colônica abriga mais de 500 tipos de espécies bacterianas^{5,6}. As atividades fisiológicas presentes nesta região, como tempo de trânsito intestinal lento, pH próximo do neutro, baixa atividade enzimática e a presença de substratos como nutrientes bacterianos faz com que o habitat colônico seja amplamente diversificado, único e complexo⁵.

Trabalhos recentes têm demonstrado que modular a dieta da microflora intestinal colônica, a partir da seleção dos tipos de alimentos que ingerimos, poderá levar a alteração na quantidade e no tipo de micro bactérias residentes⁵⁻⁷. A existência da microflora aliada à possibilidade de manipulação abre relevante expectativa de aplicação e exploração deste recurso, inclusive no desenvolvimento de novos materiais para liberação específica de fármacos^{18,22}.

Os pré-bióticos são substâncias não digeríveis no trato gastrointestinal (TGI), porém constituem substratos habilitados para fermentação seletiva por bactérias específicas do intestino grosso, Manning & Gibson⁵ sugerem que existem três aspectos fundamentais para classificar um pré-biótico: (1) O substrato não pode ser hidrolisado ou absorvido pelo estômago ou intestino delgado; (2) Seja seletivo para beneficiar as bactérias locais e por último, (3) Que sua fermentação induza efeitos benéficos locais e sistêmicos ao homem. Oligossacarídeos de soja, fruto-oligossacarídeos e gluco-oligossacarídeos são alguns potenciais representantes desta categoria denominada pré-bióticos. Estes podem ser encontrados na natureza ou quimicamente modificados. São seletivos aos *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*^{5,7}.

Os polímeros sintéticos inicialmente originados da celulose e de resinas acrílicas são largamente propostos e utilizados nas investigações, desenvolvimento e produção de novos sistemas para liberação modificada de fármacos. Esses compostos têm sido amplamente usados por várias razões, incluindo desde a proteção dos sistemas terapêuticos contra

fatores de riscos ambientais, até a prevenção das interações entre constituintes da mesma formulação. Entretanto, os grandes desafios de suas aplicações recaem sobre o desenvolvimento de novas formas de ação sustentada e/ou controlada ⁹.

Combinar oligossacarídeos que atuam como nutrientes naturais da microflora bacteriana presente exclusivamente na porção distal do TGI, aos polímeros sintéticos, apresenta-se como argumento extremamente atrativo no desenvolvimento de novos materiais destinados à aplicação na tecnologia de recobrimento de sólidos orais carreando e aumentando a especificidade na liberação de fármacos.

Metodologias vinculadas à caracterização e escolha de novos materiais voltados ao recobrimento de formas farmacêuticas sólidas orais constituem argumento científico de inúmeras publicações científicas ^{3,9,12-19}. Trabalho clássico desenvolvido por Van den Mooter, Samyn e Kinget ²⁰, propõe ensaios sobre filmes isolados, objetivando avaliar e comprovar a partir de diferentes composições poliméricas, a eficácia dos sistemas, determinando características e propriedades dos polímeros envolvidos, assim como, a influência dos aditivos, como plastificantes, tensoativos, entre outros. O fator mais preponderante do uso desta metodologia envolvendo filmes isolados está na aplicação dos materiais em ensaios sem que haja quaisquer interações entre o filme com seu substrato não inerte, ou seja, no primeiro momento do desenvolvimento evita a interferência do fármaco sobre material filmogênico candidato ao revestimento.

Dentre estas metodologias propostas e respaldadas na literatura ^{16,17,19,20}, destacamos ensaios para determinação do índice de intumescimento (Ii%) e da permeabilidade à transmissão de vapor d'água (TVA). Estas metodologias são consideradas de grande valor analítico e de baixo custo, sendo habilitadas no registro das alterações na hidratação das amostras de filmes isolados quando comparado com o padrão, fornecendo nesta

investigação detecção de indícios do papel da incorporação do oligossacarídeo em polímeros sintéticos (insolúveis em água).

A determinação da TVA através de filmes poliméricos tem sido considerada quando comparada ao estudo de difusão, método simples e de elevado valor analítico no tocante a permeabilidade^{16,17,19}. O intumescimento constitui característica imprescindível ao acesso e conseqüente favorecimento ao ataque pela microflora colônica²⁰. No entanto, é fundamental ressaltar que a alta hidrofília dos poli e/ou oligossacarídeos podem limitar a proposta de aplicação destes materiais como carreadores de fármacos às regiões distais do TGI, uma vez que estes podem, devido à alta solubilidade e/ou permeabilidade, liberar prematuramente o fármaco aprisionado no sistema¹⁰.

Associar pré-bióticos, a exemplo do α -gluco-oligossacarídeo comercialmente denominado de Bioecolians[®], produzido pela Solabia (França), com polímeros sintéticos consagrados pela indústria farmacêutica mundial na fabricação de sistemas terapêuticos para liberação controlada de fármacos, a exemplo dos polimetacrilatos, oferece alto potencial no desenvolvimento de novas matérias-primas. Esta proposta apresenta elevado valor agregado de especificidade, destinadas à aplicação no desenvolvimento de novos sistemas reservatórios (sólidos orais) para liberação modificada de fármacos, especialmente, àqueles destinados ao colo.

Nesta investigação analisamos a influência da incorporação do α -gluco-oligossacarídeo na formação de filmes poliméricos isolados, a partir de diferentes combinações, aplicando métodos de caracterização físico-químicos, avaliando o Ii%, TVA, FTIR, testes calorimétricos (Calorimetria Diferencial de Varredura - DSC e Análise Termogravimétrica - TGA) e microscopia eletrônica de varredura (SEM).

2 – MATERIAS E MÉTODOS

2.1 – Materiais

Eudragit[®] RS30D (copolímero acrilato-metacrilato com grupos amônio quaternário tipo B, *USP/NF/Röhm Pharma*, Darmstadt – Alemanha) e citrato de trietila (*TEC*) (Morflex[®]–EUA); α -Gluco-oligossacarídeo (Bioecolians[®], Solabia – França). Todos os demais materiais utilizados nos ensaios foram de grau analítico.

2.2 – Métodos

2.2.1 - Preparação dos filmes:

Os filmes foram obtidos a partir de dispersões poliméricas de base aquosa preparadas em quatro diferentes concentrações, fazendo variar a concentração do pseudolatex e/ou o oligossacarídeo, permanecendo sempre a massa polimérica final de 4% (p/v)¹⁶. As proporções testadas foram de 100:0 (Eudragit[®] RS30D:Oligossacarídeo), 0:100, 95:05 e 90:10. O plastificante escolhido foi o citrato de trietila (*TEC*), adicionando-o na concentração de 20 % em relação, exclusivamente, à massa do polimetacrilato (Eudragit[®] RS30D). As dispersões contendo inicialmente o Eudragit[®] RS30D acrescidas do *TEC* a 20 % foram deixadas sob agitação por um período de 30 minutos em temperatura ambiente (TA). Após completa homogeneização, seguindo as formulações transcritas na **TABELA 1**, foram adicionadas quantidades variáveis da solução com α -Gluco-oligossacarídeo (5 e 10 % respectivamente), as quais foram deixadas sob agitação por mais 60 minutos em TA, técnica adaptada²¹. Todo o processo dispersões foi realizado utilizando bomba de vácuo visando à retirada do ar incorporado às mistura polimérica durante o processo de agitação. Após completa homogeneização as diferentes associações foram amostradas e vertidas no volume de 10,0 mL sobre o substrato. Estes substratos foram representados por moldes de

teflon[®], previamente demarcados e fixados numa placa de nylon com uma área de 28,27 cm², devidamente nivelada e levada ao aquecimento em estufa a 45 °C por 24 horas, condições de tempo e temperatura mínima para a formação de filmes isolados adotados nesta investigação. Transcorridas às 24 h os filmes foram cuidadosamente removidos do substrato. Em seguida, foi realizada análise macroscópica dos filmes buscando selecionar amostras dos materiais que não possuíam rachaduras, bolhas de ar ou quaisquer imperfeições que pudessem interferir nos ensaios propostos. Concomitantemente, foi realizada a determinação das espessuras dos filmes isolados (5 amostras para cada formulação) usando micrômetro (Mitutoyo[®]) com sensibilidade de 0,01 mm em cinco pontos aleatórios da superfície. As membranas selecionadas foram acondicionadas em dessecador até o momento de realizar os testes posteriores.

2.2.2 – Espectroscopia de Infra-Vermelho (FTIR):

O espectro de infravermelho foi analisado em espectrômetro *FTIR* (modelo BOMEN-MB-100-Michelson), usando a técnica fotoacústica para amostras que não puderam ser pulverizadas. Com as amostras pulverizadas foram elaboradas pastilhas de brometo de potássio (KBr) contendo 1 % da amostra. Em ambas as técnicas foi utilizado comprimentos de onda entre 4000 e 400 cm⁻¹ 3,12.

2.2.3 - Análise térmica (DSC e TGA):

Omari *et al.* (2004) consideram o *DSC* um método valioso e seguro para determinar possíveis interações que possam ocorrer durante a formação dos filmes o qual a evidência

pode ser derivada do aparecimento, alteração ou desaparecimento dos picos energéticos ou mudanças na variação de entalpia (ΔH).

Na análise por *DSC* foram utilizados 6 mg das amostras dos filmes isolados usando um calorímetro Shimadzu (modelo DSC-50), numa atmosfera com fluxo de nitrogênio a 20 mL/min. A faixa de temperatura foi de 0 – 500 °C numa velocidade de 10 °C por minuto ³.

Os eventos de perda de massa dos compostos poliméricos foram avaliados através de *TGA*. Usando uma termobalança Shimadzu (modelo TGA-50) para analisar amostras de 10 mg. A faixa de temperatura foi de 25 – 900 °C com fluxo de nitrogênio e velocidade de aquecimento de 10 mL/min e 10 °C/min, respectivamente ³.

2.2.4 – Determinação da Transmissão de vapor d'água (TVA):

O estudo de TVA foi desenvolvido em conformidade com método “B” da *ASTM* (*American Society for Testing and Materials*) designado E96-66 ¹⁶. Inicialmente, no interior de cada cúpula de permeabilidade (modelo *Payne permeability cup*, Bélgica) foram adicionados 10,0 mL de água destilada. Em seguida, os filmes candidatos à investigação, com área de 9,62 cm², foram fixados às cúpulas individualmente. O conjunto (cúpula + água destilada + amostra filme) foi pesado no tempo zero e armazenado em dessecador contendo sílica-gel em TA. As cúpulas, em triplicata, de cada filme, foram pesadas nos intervalos de 0, 24, 48, 72, 96 e 120 h. A cada intervalo de tempo pré-estabelecido, a sílica-gel era trocada por outra desidratada (110 °C/1 h). A diferença de massa das cúpulas em cada intervalo de tempo foi registrada e aplicada na EQUAÇÃO (1) ¹⁹, para calcular a taxa de transmissão de vapor d'água através dos filmes isolados.

$$\text{TVA} = \frac{g \times 24}{t \times a} \dots\dots\dots \text{Equação (1)}$$

Onde, *g* é a perda de massa em gramas, *t* é tempo em h e *a* a área do filme em m².

2.2.5 – Determinação do índice de intumescimento (Ii%):

Os filmes das diferentes associações foram minuciosamente cortados em cubos com tesoura cirúrgica (modelo *Professional F/1*) em aproximadamente 1,0 cm², sendo em seguida distribuídos no interior de placas de Petri devidamente identificadas.

Posteriormente, as placas de Petri foram colocadas em estufa a 40 °C, por aproximadamente, 20 h, atingindo massa constante. Após este tempo, as placas foram retiradas e mantidas em dessecadores durante a realização do experimento. Amostras dos filmes secos representantes das diferentes composições foram pesadas em balança analítica, e imediatamente imersas em recipiente por diferentes intervalos de tempo à TA, contendo Fluido de Simulação Gástrica (FSG) ou Fluido de Simulação Intestinal (FSI), ambos preparados conforme a 23^a ed. Farmacopéia dos Estados Unidos da América (*USP XXIII*), sem a presença de enzimas. Em cada intervalo de tempo pré-estabelecido às amostras (em triplicata) foram removidas dos meios com auxílio de pinça e cuidadosamente enxugadas, entre duas folhas de papel de filtro, e repesadas retirando o excesso de fluido. Foram retiradas amostras nos intervalos de 1-10, 30, 60, 75, 90, 105 e 120 min de imersão, conforme metodologia adaptada¹⁶. Os valores de Ii% foram plotados em função do tempo.

Para o cálculo do índice de intumescimento (Ii%) foi utilizada a equação a seguir:

$$Ii\% = \frac{P_i - P_s}{P_s} \times 100 \dots\dots\dots \text{Equação (2)}$$

Onde P_i é o peso do filme intumescido, no tempo correspondente, e P_s é o peso do filme seco.

2.2.6 – Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM) dos filmes isolados:

Amostras dos filmes isolados representantes de cada composição polimérica (Padrão, 95:05 e 90:10), tanto secos como imersos em FSG (pH 1,2) e FSI (pH 7,5) por um período de 2 h, foram congelados em nitrogênio líquido e liofilizados em -55 °C, na

tentativa de preservar suas características morfológicas em ambas as condições.

Micrografias dos filmes isolados foram obtidas através do microscópio eletrônico de varredura por meio de equipamento Shimadzu modelo SS-550 – Superscan operado em 12 keV. Todas as micrografias foram obtidas das superfícies de fratura recobertas com ouro, segundo técnica adaptada ²².

2.2.7 – *Análise estatística:*

As análises estatísticas foram usadas para determinar o nível de significância existente entre os valores obtidos em todos os ensaios, envolvendo os filmes. Estas análises foram realizadas com ajuda do programa *GraphPad Prism*[®] (versão 2.01, 1996). Os diferentes resultados referentes aos coeficientes de Ii% e TVA, obtidos nas diferentes circunstâncias (meio de simulação do TGI), foram inicialmente avaliados usando análise de variância (ANOVA), sendo os resultados considerados significativos quando $p < 0,05$. Quando o conjunto desses valores forneceu parâmetros significativos, foi realizada aplicação das médias dos dados obtidos no teste de múltipla comparação de Tukey, visando comparar o papel das diferentes composições poliméricas. Também sendo considerados significativos os valores registrados para $p < 0,05$ ^{16,17}.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

O sucesso de um sistema colo-específico consiste em alcançar uma ação farmacológica desejável para fármacos transportados em concentrações adequadas e sem qualquer liberação prematura antes de alcançar segmento distal do TGI. Sistemas revestidos

com Eudragit RS liberam o fármaco pela habilidade de troca iônica dos cloretos (determinada pela seletividade do coeficiente) que estão ligados, aos grupos amônio quaternários e tamponados pelos ânions, e não pelo pH em si. Desde os anos oitenta, estudos vêm sendo realizados usando formas sólidas orais capazes de liberarem fármacos em regiões específicas do trato gastrintestinal (Bodmeier *et al.*, 1996 e ^{2,10,23,24}).

3.1 – *Preparação dos filmes:*

As composições poliméricas propostas permitiram obter filmes íntegros e adequados para a realização dos experimentos previstos, os quais possibilitaram a realização das análises conforme mostra a **Tabela 1**, e a espessura destes foi inversamente proporcional ao aumento da concentração do oligossacarídeo.

As características macroscópicas dos filmes isolados permitiram a escolha de películas integras adequada aos ensaios. As amostras escolhidas apresentaram ausência de bolhas de ar, assim como, rachaduras e/ou separação de fases. A inclusão e aumento da concentração do α -gluco-oligossacarídeo objetivaram proporcionar a produção de material filmogênico com maior perspectiva de vulnerabilidade à degradação em ambiente colônico, influenciou nas espessuras dos filmes formados. Entretanto, a aparência estética da película (Eudragit[®]RS30D: Bioecolians[®]), apresentou características de opacidade levemente alteradas e inversamente proporcional à concentração do oligossacarídeo (100:0>95:05=90:10), conforme demonstrado na **Tabela 2**. Além disso, foi possível constatar que a solução contendo somente o α -gluco-oligossacarídeo, após a evaporação do solvente durante o *casting process*, ficou quebradiça caracterizando a propriedade não filmogênica do oligossacarídeo puro.

Tabela 1: Proporção dos componentes em filmes isolados (Eudragit® RS30D e Bioecolians®) seguido da média das espessuras de cada combinação (n=5).

Eudragit® RS30D (%)	Bioecolians® (%)	Citrato de trietila TEC (%)	Espessura (mm)
100	0	20	0,1025 ± 0,0153 ¹
95	5	20	0,1000 ± 0,0177 ¹
90	10	20	0,0900 ± 0,0116 ¹

¹ - Desvio Padrão

Tabela 2: Avaliação macroscópica visual analisando as diferentes combinações dos compostos poliméricos (Eudragit® RS30D e Bioecolians®) (n=5):

Composição(%) (Polimetacrilato / α -GOS) ¹	Separação de fases	Presença de rachaduras	Bolhas de ar	Transparência	Flexibilidade
100 : 00	0	0	0	+++	+++
95 : 05	0	0	0	+++	++
90 : 10	0	0	0	+++	++
00 : 100 ²	0	+++ ³	0	+++	0

¹ Eudragit RS30D® : Bioecolians®; ² Ausência de plastificante (TEC) e

³ Muito quebradiço.

0 - Ausência de alterações. ++ - Moderadamente presente.

+ - Levemente presente. +++ - Fortemente presente.

3.2 – Espectroscopia com Infra-Vermelho (FTIR):

Esta técnica permitiu analisar ligações e grupos funcionais característicos dos polímeros e outros constituintes do filme isolado (**Figura 2**). Azami *et al.* (2005) encontraram importantes picos no espectro do Eudragit RS não aditivado como 1145 cm⁻¹ (C-CO-C- estiramento), 1390 cm⁻¹ (CH₃- deformação assimétrica), 1450 cm⁻¹ (CH₂- deformação simétrica) e 1735 cm⁻¹ (C=O estirado). No espectro do filme isolado padrão (Eudragit® RS30D acrescido do TEC) as principais absorções ocorreram em 2987 e 2951 cm⁻¹ sendo estas atribuídas aos carbonos metilênicos (CH₂) e metílicos (CH₃) presentes no Eudragit® e no TEC e a de 1734 cm⁻¹ referente às carbonilas (C=O estiramento) também

presentes no Eudragit[®] caracterizando os ésteres alifáticos saturados e no *TEC*, em pequena quantidade. Ainda neste mesmo espectro encontramos um pico em 1451 cm^{-1} referente, possivelmente, a deformação angular do íon amônio (NH_4^+) presente em grande quantidade no Eudragit RS30D, já que possuem em sua estrutura grupamentos amônio quaternários. As bandas em 3400 cm^{-1} foram atribuídas às hidroxilas (OH) presentes no *TEC*. No espectro do α -GOS (Bioecolians[®]), as principais absorções ficaram na faixa de $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ atribuídas à presença das hidroxilas (OH). Nas combinações (95:05 e 90:10) as principais absorções constatadas foram a de 1734 cm^{-1} e o aumento das intensidades na faixa de $3500\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$, conforme foi aumentando a concentração do α -GOS. Os resultados das análises de *FTIR* confirmaram a incorporação do α -GOS. A interação intermolecular envolvendo os grupos carbonila do Eudragit e hidroxila do α -GOS não foi detectada.

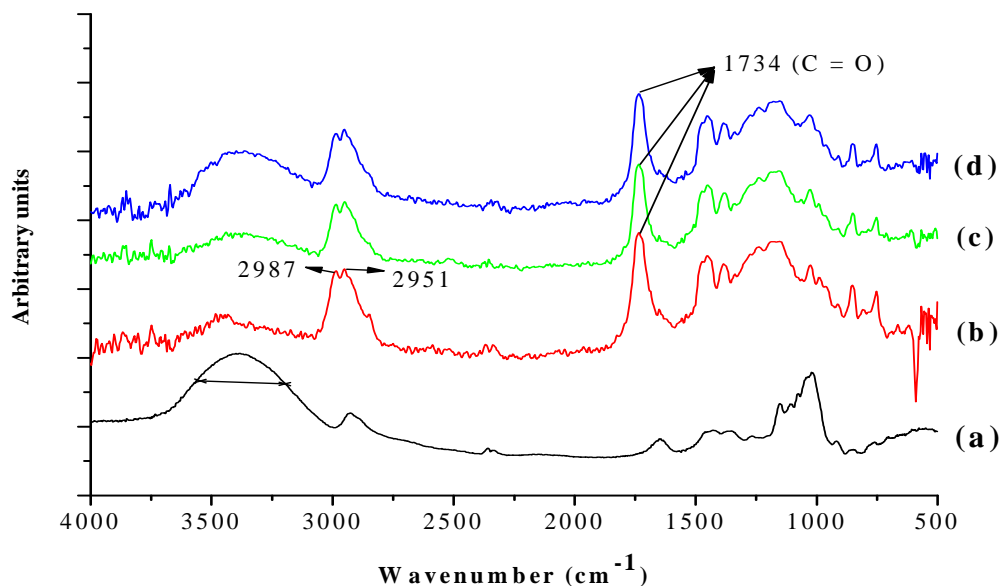


Figura 2 – Espectros de FTIR dos componentes do filme isolado separados ou em combinação. (a) α -GOS, (b) Filme isolado Padrão (Eudragit[®] RS30D+TEC 20 %), (c) Filme isolado 95:05 (Padrão com 5 % de α -GOS) e (d) Filme isolado 90:10 (Padrão com 10 % de α -GOS). α -GOS: pastilha de KBr; Eudragit/ α -GOS: fotoacústica (PAS).

3.3 – Análise térmica (DSC e TGA)

As propriedades térmicas do polimetacrilato (Eudragit[®]RS30D) e do α -gluco-oligosacarídeo, individualmente, e suas combinações foram analisados por *DSC* e *TGA*. Na curva *DSC* do α -GOS observamos um evento endotérmico largo e centrado em 76 °C atribuído à perda de água. Acima de 190 °C foram visíveis outros processos endotérmicos e exotérmicos que correspondem prioritariamente à decomposição térmica dos constituintes dos filmes isolados em 192, 206, 217 e 376 °C. Para Azarmi *et al.*,(2005) os espectro de *DSC* mostraram a decomposição do polímero, Eudragit RS, acima de 180 °C e constatou uma inclinação no gráfico entre 55 e 60 °C relativa a T_g do Eudragit RS.

A decomposição, apresentada pelo *TGA*, das três combinações (padrão, 95:05 e 90:10) mostrou um mesmo pico característico de Eudragit em 376 °C, tendo entretanto uma variação de entalpia (ΔH) diferente entre si e amparados pelo teste termogravimétrico representado na **Figura 5** e **Tabela 3**. O aumento dos grupos metacrilatos, os quais são distribuídos ao acaso ao longo da cadeia copolimérica, podem reduzir a interação intercadeias afetando a cristalização das cadeias, mudando conseqüentemente, a temperatura de fusão. Algumas vezes mudanças na ordem estrutural podem afetar as propriedades mecânicas e de permeabilidade da membrana²⁹. As curvas de *TGA* obtidas

das amostras de α -GOS, padrão (Eudragit® RS30D aditivado com *TEC* 20 %), 95:05 e 90:10 estão identificadas na **Figura 4**.

Pelo método termogravimétrico foi possível observar perda de massa numa faixa de 20 a 30 % dos materiais utilizados sugerindo um possível ponto de fusão para os filmes isolados, padrão (330 °C) e combinações 95:05 (324 °C) e 90:10 (334 °C). Houve perda de massa em todas as amostras a partir de 200 °C.

Através destas técnicas foi possível detectar que não houve alterações nas propriedades térmicas entre as combinações propostas e o filme padrão, ou seja, não houve alteração no polímero base, garantindo desta forma a incorporação de α -GOS ao copolímero sem que houvesse incompatibilidade ou perda de material.

Tabela 3 – Representação numérica da perda de massa polimérica dos materiais usados comparados com a temperatura:

Temperatura (°C)	Perda de peso (%)	Tipo de material
200	6	Padrão, 95:05 e 90:10
224	9	α -GOS
324	25	95:05
330	21	Padrão
334	29	90:10
351	69	α -GOS
376	50	Padrão, 95:05 e 90:10
414	94	95:05
415	97	Padrão
426	93	90:10

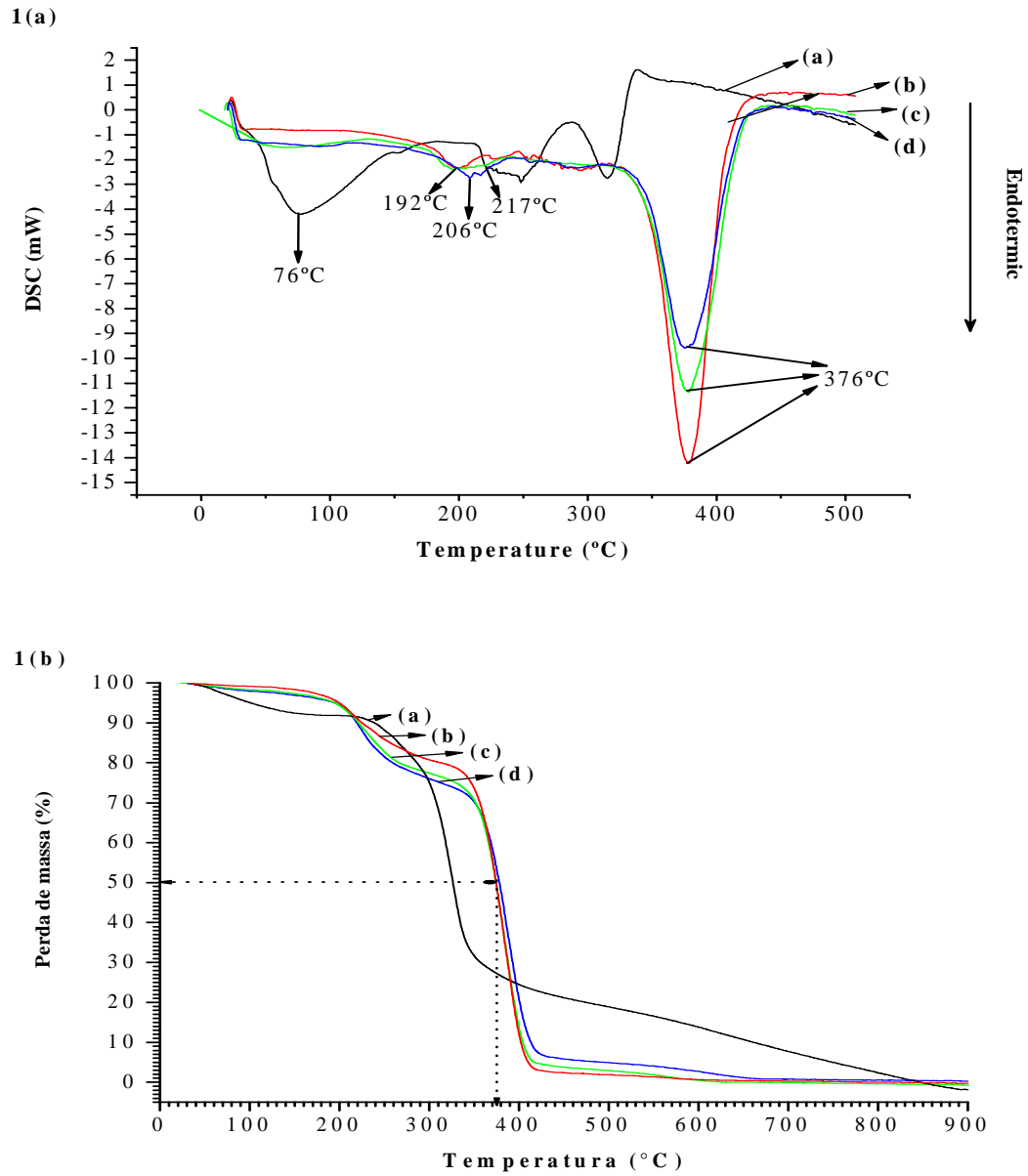


Fig. 3 – Resultados das análises térmicas. (a) Curvas de *DSC* dos componentes do filme isolado separados ou em combinação. (b) Curvas de *TGA* demonstrando a perda de massa dos materiais poliméricos durante o aquecimento. (a) α -GOS, (b) Filme isolado Padrão

(Eudragit® RS30D+TEC 20 %), (c) Filme isolado 95:05 (Padrão com 5 % de α -GOS) e (d) Filme isolado 90:10 (Padrão com 10 % de α -GOS).

3.4 - Determinação da Transmissão de vapor d'água (TVA):

A determinação da transmissão de vapor d'água (TVA) usando amostras dos filmes isolados das diferentes composições permitiu avaliar o grau de permeabilidade com a alteração da concentração dos constituintes do filme, o Eudragit e o α -GOS.

Os resultados demonstraram conforme registrado na **Figura 6**, leve alteração na permeabilidade das membranas testadas, porém estes não foram estatisticamente significativos, evidenciando que a incorporação crescente do α -GOS praticamente não alterou a permeabilidade ao vapor d'água através da membrana nas concentrações de 5 e 10%. Os valores máximos de TVA em 24 horas foram de 351,53 g/24 h m² para o filme isolado padrão, 373,83 g/24 h m² para a combinação 95:05 e de 370,20 g/24 h m² para a combinação 90:10. Entre as combinações os valores ficaram muito próximos um do outro, permitindo a permeação praticamente na mesma quantidade de vapor d'água, entretanto, quando comparados com o padrão constatamos uma pequena alteração, provavelmente vinculada a presença dos grupos –OH na estrutura química do α -GOS, aliado a diminuição da espessura.

Wu *et al.* (2004) trabalhando com blendas de quitosana/celulose a usando metodologia ASTM (E96-90) para a TVA, atribuíram o aumento na permeabilidade da membrana à elevada quantidade dos grupos –NH₂ existente na molécula deste polissacarídeo e dos grupos –OH na estrutura da celulose. Tang *et al.*, 2005 também atribuíram à diferença nos valores de TVA à espessura do filme, assim como, à natureza da molécula, usando o método E96-93 (ASTM).

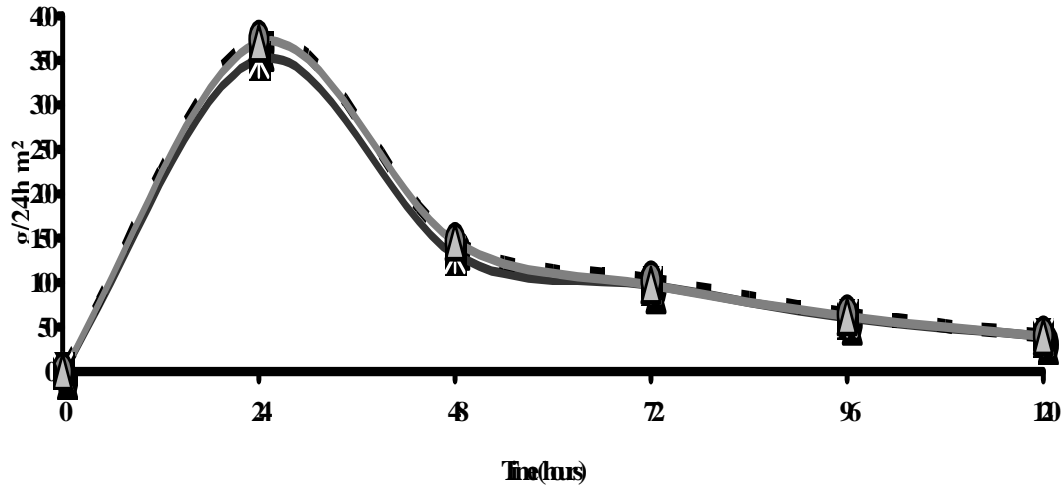


Figura 6 – Gráfico da transmissão de vapor d'água em intervalos de tempo pré-determinados, onde (✱) é o padrão (Eudragit® RS30D+TEC), (●) é a combinação do α -GOS na proporção 95:05 e (△) na combinação 90:10.

3.5 - Determinação do índice de intumescimento ($I_i\%$):

O conhecimento do grau de hidrofiliidade dos filmes isolados quando em contato com os fluidos fisiológicos constitui uma característica imprescindível, fenômeno que deverá garantir o acesso das enzimas bacterianas existentes na porção distal do TGI¹⁹. Nossos resultados estão demonstrados na **Figura 7**, estes foram obtidos a partir da imersão dos filmes em FSG (pH-1,2) ou em FSI (pH-7,5). Os resultados constataram valores estatisticamente significativos de hidratação ($p < 0,05$) quando comparamos amostras de filmes padrão com a combinação 90:10, porém com a combinação 95:05 não houve diferença estatisticamente significativa. Com isso foi possível demonstrar a influência do α -GOS quando incorporado no copolímero, além da dependência exercida pela quantidade

adicionada nos diferentes meios investigados, sugerindo que a inclusão do oligossacarídeo foi responsável pelo aumento, mesmo que em baixas concentrações, de grupos hidrofílicos.

Os valores de hidratação dos filmes isolados foram maiores em meio intestinal do que em meio gástrico. Esta condição poderá ser atribuída ao aumento da concentração do α -GOS, combinada as características do Eudragit RS, que constitui um copolímero de ésteres de ácido acrílico e metacrílico com grupos amônios quaternários pouco hidrofílicos, tais grupos são responsáveis pelo intumescimento lento do polímero em meio aquoso (Zheng *et al.*, 2005). Além disso devemos ressaltar que o Eudragit é um copolímero insolúvel em água, porém intumescer na presença de fluídos digestivos independentemente do pH do meio em que se encontra (Omari *et al.*, 2004). Estes resultados representam às habilidades e características individuais e associadas apresentadas pelo oligossacarídeo e/ou polimetacrilato. Gerando material que poderá permitir, quando aplicado no revestimento de formas sólidas orais, uma provável facilitação no acesso pelas bactérias e enzimas presentes no segmento distal do TGI, principalmente, na região colônica potencializando a elevada probabilidade de degradação do α -GOS incluso nos filmes pelas bifidobactérias e lactobacilos.

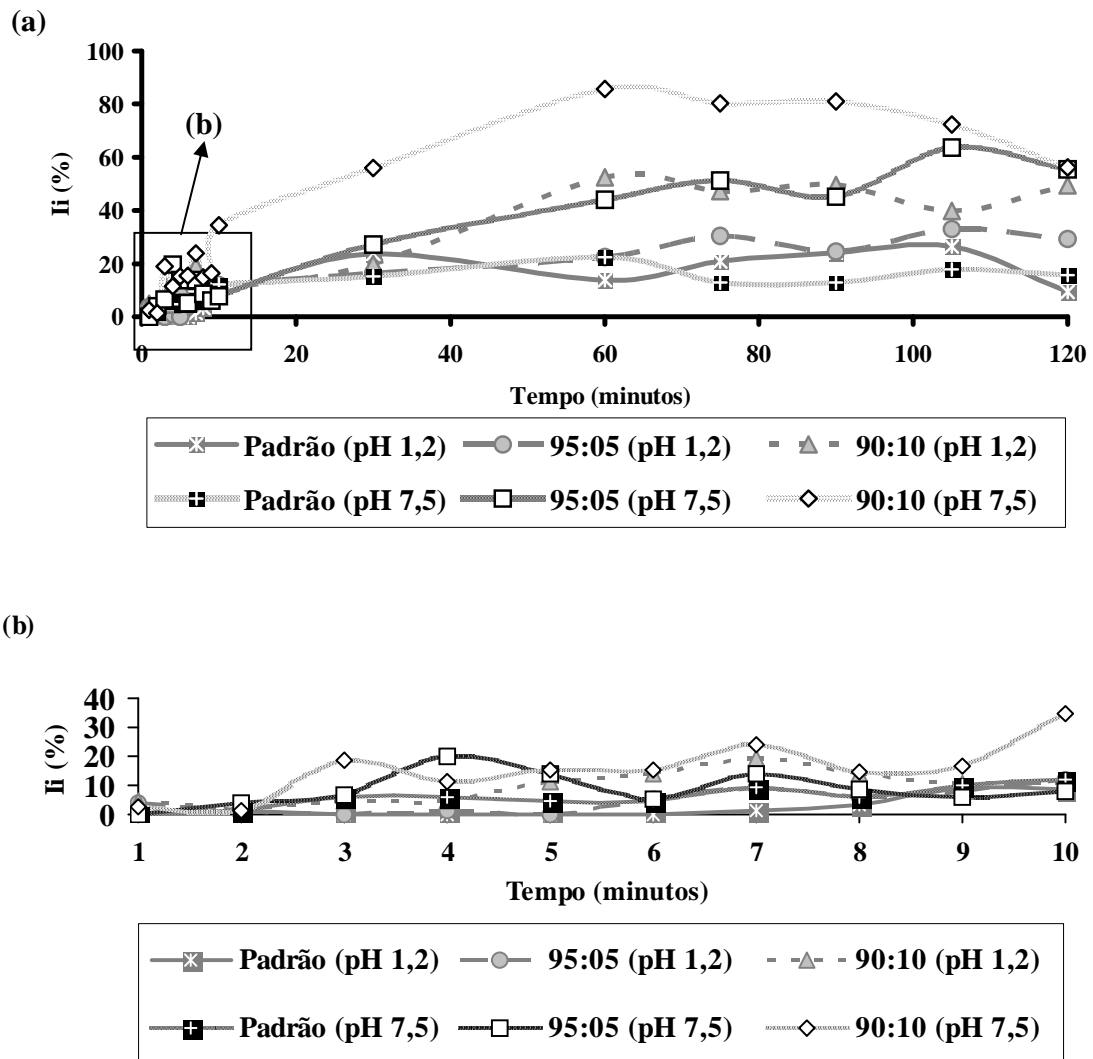


Figura 7 – Índice de intumescimento em FSG e FSI sem a presença de enzimas gástricas e intestinais. (a) Intervalo de tempo pré-estabelecido de 0 a 120 minutos e (b) Intervalo de tempo pré-estabelecido de 1 a 10 minutos, auxiliando melhor a visualização dos pontos (n=3). (—■—) Filme isolado Padrão (Eudragit® RS30D+TEC20%) em pH 1,2, (—●—) Filme isolado contendo 5% do α -GOS na proporção 95:05 em pH 1,2, (—▲—) Filme isolado contendo 10% do α -GOS na proporção 90:10 em pH 1,2, (—■—) Filme isolado Padrão em pH 7,5, (—□—) Filme isolado 95:05 em pH 7,5, (—◇—) Filme isolado 90:10 em pH 7,5.

3.6 – *Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)*:

Conforme registrado na **Figura 8** são apresentadas às micrografias eletrônicas de varredura dos filmes isolados. As características morfológicas apresentadas pelos filmes são bastante similares quanto à homogeneidade. Em meio ácido (pH 1,2) os filmes mantiveram a homogeneidade sem o aparecimento de poros ou quaisquer alterações físicas e/ou químicas que pudessem ser evidenciadas nas micrografias.

A figura (a) representa o filme padrão 100:00 (Eudragit® RS 30D + TEC), as figuras (b) e (c) representam os filmes 95:05 e 90:10, respectivamente, todos previamente tratados em meio alcalino com pH 7,5 (FSI) e ampliados 5.000 vezes. Com uma análise mais detalhada foi evidenciado um aumento no tamanho médio dos poros para associação contendo maior quantidade do α -GOS, especificamente para associação 90:10. Esta alteração morfológica registrada a partir da *SEM* nas amostras dos filmes 90:10, relevou a influência do α -GOS nas propriedades do filme em concordância com os resultados observados no Ii%, onde observou-se uma maior hidratação em pH 7,5. Pode-se justificar o comportamento apresentado pela associação 90:10 com relação a presença em maior quantidade do α -GOS, uma vez que, em altos valores de pH o aumento dos grupos amônio quaternários ionizados deste composto, parecem contribuir para o aparecimento de impedimento estérico, conduzindo a uma expansão da malha polimérica.

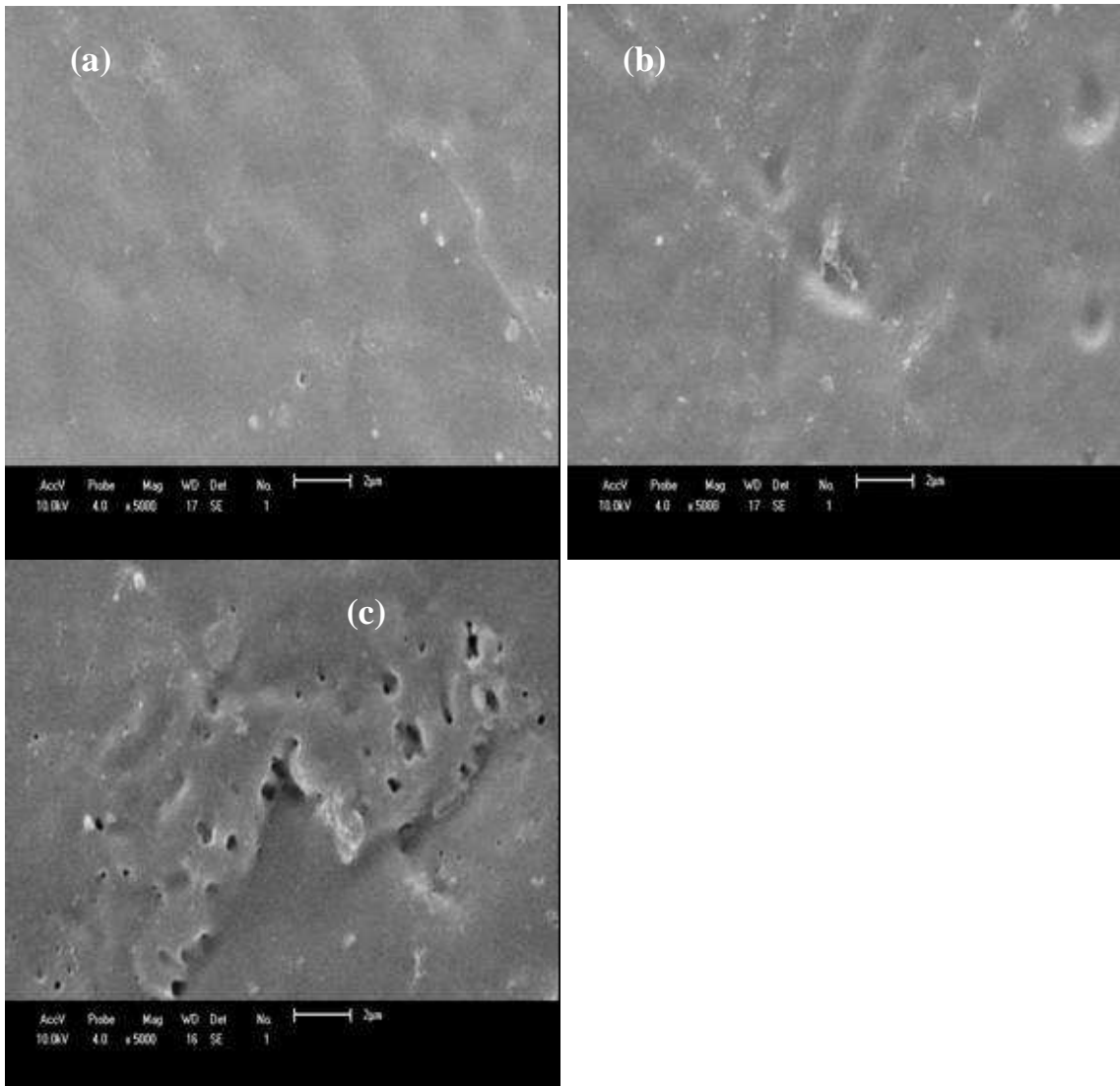


Figura 8 – Micrografias dos filmes isolados realizados por microscópio eletrônico de varredura. A figura (a), (b) e (c) representam, o filme padrão 100:00 (Eudragit[®] RS 30D + TEC:α-GOS), filmes isolados 95:05 e 90:10, respectivamente. Todos previamente tratados em FSI (pH 7,5) e ampliados 5.000 vezes.

4 – CONCLUSÃO

Esta investigação indicou que existe uma valiosa expectativa da incorporação do α -GOS (Bioecolians[®]) ao copolímero acrilato-metacrilato com grupos amônio quaternário (Eudragit[®] RS30D) na condição de material polimérico para recobrimento farmacêutico, potencialmente sítio-específico. Ensaios demonstraram dependência no aumento da concentração do α -GOS (Bioecolians[®]) quando incorporado ao copolímero metacrilato de amônio (Eudragit[®] RS30D), gerando películas levemente mais permeáveis e com maior grau de hidratação, susceptível à variação do pH, especialmente em pH alcalino o que é desejável já que a finalidade é manter a forma farmacêutica íntegra até atingir o colo. Os resultados obtidos a partir da MEV combinados com ensaio de hidratação em meio alcalino, aguçam a perspectiva prioritariamente voltada ao interesse pela combinação 90:10. O comportamento apresentado no tocante à hidratação em meio alcalino poderá facilitar o acesso às bactérias, potencializando as condições de biodegradabilidade deste material pela microflora colônica. Entretanto, ensaios de colo-especificidade *in vitro* e/ou *vivo* deverão confirmar a vulnerabilidade específica, assim como, a manutenção da integridade de sistemas revestidos (sólidos orais) com este novo material.

5 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sinha, V.R, B.R. Mittal, K.K. Bhutani & R. Kumria (2004) *Int. J. Pharm.* 269: 101-8.
2. Friends, D.R.(2005) *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57: 247-65.
3. Cavalcanti, O.A., B. Petenuci, A.C. Bedin, E.G. Pineda, & A. Hechenleitner (2004) *Acta Farm. Bonaer.* 23: 53-7.
4. Yang, L; J.S. Chu & J.A. Fix(2002) *Int. J. Pharm.* 235: 1–15.

5. Manning, T.S. & G.R. Gibson(2004) *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 18(2): 287-98.
6. Tuohy, K.M., H.M. Probert, C.W. Smejkal, & G.R. Gibson(2003) *Drug Deliv. Today* 8(15): 692-700.
7. Ouwehand, A.C., M. Derrien, W. Vos, K. Tiihonen, k & N. Rautonen(2005) *Curr. Opin. Biotechnol.* 16: 212-17.
8. Chung, G.H & D.F. Day(2002) *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 29: 196-9.
9. Cavalcanti, O.A., B. Petenuci & A.C. Bedin(2001) *Rev. Port. Farm.* 51: 93-6.
10. Vandamme, Th.F, A. Lenourry, C. Charrueau, & J.C. Chaumeil(2002) *Carbohydr. Pol.* 48: 219-31.
11. Wagner, K.G., M. Maus, A. Kornherr, & G. Zifferer(2005) *Chem Phys Letters* 406: 90-4.
12. Cavalcanti, O.A., C.C. Silva, E.A.G. Pineda & A.A.W. Hechenleitner(2005) *Acta Farm. Bonaer.* 24: 234-38.
13. Lamim, R, R.A. Freitas, E.I. Rudek, H.M. Wilhelm, Cavalcanti, O.A. & T.M.B. Bresolin (2006) *Polym.Int.* "in press".
14. Freitas, A.R. & O.A. Cavalcanti (2004) *Acta Farm. Bonaer.* 23: 334-8.
15. Codagnone, A.F., A.A.W. Hechenleitner, E.A.G. Pineda & O.A. Cavalcanti (2004) *Acta Farm. Bonaer.* 23: 448-52.
16. Rosina, C.R., S. Baroni & O.A. Cavalcanti (2004) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 40: 425-31.
17. Gabas, V.G.S. & O.A. Cavalcanti (2003) *Rev. Bras. Cienc. Farm.* 39: 441-8.
18. Reis, A.V., O.A. Cavalcanti, A.F. Rubira, & E.C. Muniz (2003) *Int. J. Pharm.* 267: 13-25.

19. Cavalcanti, O.A., G. Van den Mooter, I. Caramico-Soares & R. Kinget (2002) *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 28: 157-64.
20. Van den Mooter, G; C. Samyn & R. Kinget(1994) *Int. J. Pharm.* 111: 127-36.
21. Gruetzmann, R. & K.R. Wagner(2005) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 60: 159-62.
22. Reis, A.V, M.R. Guilherme, O.A. Cavalcanti, A.F. Rubir & E.C. Muniz(2006) *Polymer*, "in press".
23. Rubinstein, A(2005) *Drug Discov. Today* 2: 33-7.
24. Sinha, V.R., B.R Mittal & R. Kumria(2005) *Int. J. Pharm.* 289: 79-85.
25. Barabde, U.V., S.V. Fulzele, P.M. Satturwar, A.K. Dorle & S.B. Joshi(2005) *J. React. Funct. Polym.* 62: 241-8.
26. Cervera, M.F., J. Heinämäki, K. Krogars, A.C. Jörgensen, M. Karjalainen, A.I. Colarte & J. Yliruusi(2004) *AAPS PharmSci.* 5: 1-6.
27. Chen, L.G., Z.L. Liu & R.X. Zhuo(2005) *Polymer* 46: 6274-81.
28. Xu, Y.X, K.M. Kim, M.A. Hanna & D. Nag(2005) *Ind. Crop.* 21: 185-92.
29. Kanis, L.A., M. Generoso, M.M. Meier, A.T.N. Pires & V. Soldi(2005) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 60: 383-90.

6 – ÍNDICE DE TABELAS:

Tabela 1: Proporção dos componentes em filmes isolados (Eudragit® RS30D e Bioecolians®) seguido da média das espessuras de cada combinação..... p.18

Tabela 2: Avaliação macroscópica visual analisando as diferentes combinações dos compostos poliméricos (Eudragit® RS30D e Bioecolians®)..... p.19

Tabela 3 – Representação numérica da perda de massa polimérica dos materiais usados comparados com a temperatura..... p.23

7 – ÍNDICE DE FIGURAS:

- Figura 1** – Estrutura química: (a) Cadeia polimérica do Eudragit[®] RS30D, contendo 32 monômeros e uma molécula de citrato de trietila (TEC) abaixo ¹¹ e (b) Biecolians[®] - α -GOS (Solabia, FR)..... p.12
- Figura 2** – Gráfico de FTIR dos componentes do filme isolado separados ou em combinação. (a) α -GOS, (b) Filme isolado Padrão (Eudragit[®] RS30D+TEC20%), (c) Filme isolado 95:05 (Padrão com 5% de α -GOS) e (d) Filme isolado 90:10 (Padrão com 10% de α -GOS). O composto α -GOS foi o único que aplicou a técnica que usa a pastilha de KBr, pois suas amostras estavam pulverizadas, entretanto nas outras aplicou-se a técnica fotoacústica (PAS)..... p.20
- Figura 3** – Gráfico de DSC dos componentes do filme isolado separados ou em combinação. (a) α -GOS, (b) Filme isolado Padrão (Eudragit[®] RS30D+TEC20%), (c) Filme isolado 95:05 (Padrão com 5% de α -GOS) e (d) Filme isolado 90:10 (Padrão com 10% de α -GOS)..... p.22
- Figura 4** – Gráfico de TGA dos componentes do filme isolado separados ou em combinação. (a) LA – Linha base (panelinha vazia), (b) α -GOS, (c) Filme isolado Padrão (Eudragit[®] RS30D+TEC20%), (d) Filme isolado 95:05 (Padrão com 5% de α -GOS) e (e) Filme isolado 90:10 (Padrão com 10% de α -GOS)..... p.23
- Figura 5** – Gráfico demonstrando a perda de massa dos materiais polimérico durante o aquecimento. (a) LA – Linha base (panelinha vazia), (b) α -GOS, (c) Filme isolado Padrão (Eudragit[®] RS30D+TEC20%), (d) Filme isolado 95:05 (Padrão com 5% de α -GOS) e (e) Filme isolado 90:10 (Padrão com 10% de α -GOS)..... p.24
- Figura 6** – Gráfico da transmissão de vapor d'água em intervalos de tempo pré-determinados, onde (⊠) é o padrão (Eudragit[®] RS30D+TEC), (●) é a combinação do α -GOS na proporção 95:05 e (▲) na combinação 90:10..... p.25
- Figura 7** – Índice de intumescimento em FSG e FSI sem a presença de enzimas gástricas e intestinais. (a) Intervalo de tempo pré-estabelecido de 0 a 120 minutos e (b) Intervalo de tempo pré-estabelecido de 1 a 10 minutos, auxiliando melhor a visualização dos pontos (n=3). (⊠) Filme isolado Padrão (Eudragit[®] RS30D+TEC20%) em pH 1,2, (●) Filme isolado contendo 5% do α -GOS na proporção 95:05 em pH 1,2, (▲) Filme isolado contendo 10% do α -GOS na proporção 90:10 em pH 1,2, (⊠) Filme isolado Padrão em pH 7,5, (⊠) Filme isolado 95:05 em pH 7,5, (⊠) Filme isolado 90:10 em pH 7,5..... p.27
- Figura 8** – Micrografias dos filmes isolados realizados pelo microscópio eletrônico de varredura ou MEV. A figura (a) representa o filme padrão 100:00 (Eudragit[®] RS 30D + TEC) ampliado em 5.000 vezes. As figuras (b) e (c) representam os filmes 95:05 e 90:10, respectivamente, ambos previamente tratados em meio alcalino com pH 7,5 (FSI) e ampliados 5.000 vezes..... p.29

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)