

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MIRELA FULGENCIO RABITO

ARABINOXILANA NA FORMAÇÃO DE FILMES ISOLADOS: MATERIAL
CANDIDATO À LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

MARINGÁ
2009

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

MIRELA FULGENCIO RABITO

ARABINOXILANA NA FORMAÇÃO DE FILMES ISOLADOS: MATERIAL
CANDIDATO À LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

Dissertação apresentada ao Departamento de
Farmácia e Farmacologia, Universidade
Estadual de Maringá, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalcanti

MARINGÁ
2009

MIRELA FULGENCIO RABITO

ARABINOXILANA NA FORMAÇÃO DE FILMES ISOLADOS: MATERIAL
CANDIDATO À LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

Dissertação apresentada ao Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovado em __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Edgardo Alfonso Gomez Pineda
Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Élcio José Bunhak
Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalcanti (Orientador)
Universidade Estadual de Maringá

Dedico este trabalho

A Deus por ter me concedido saúde e luz e ainda ter guiado a minha vida acadêmica.

A Ele toda Honra e toda Glória!

Aos meus pais Marta e Milton que me deram não somente a vida, mas também formação e condições de estudo, eles que são para mim exemplos a serem seguidos e serão sempre responsáveis por minhas vitórias e conquistas.

AGRADECIMENTOS

A Deus por, eternamente, guiar-me e iluminar-me.

Aos meus pais e ao meu irmão: obrigada por vocês existirem e por depositarem em mim a confiança para todas as horas. Sei que vocês se orgulham de mim, e este orgulho que sentem, converto numa obrigação de a cada dia ser mais digna de recebê-lo. Agradeço em especial à minha mãe por ter me ensinado a arte da disciplina, sem a qual este trabalho não teria sido escrito. Amo muito vocês três!

Ao meu estimado orientador Prof. Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalcanti serei sempre grata por todo o suporte, conselhos, ensinamentos e pelo bom convívio durante a construção deste trabalho. Agradeço adicionalmente pela formação espiritual, pelas leituras bíblicas, palavras amigas e histórias; obrigada por me convidar a pensar no futuro, isto contribuiu de forma intensa na minha formação.

Ao Richard que soube compreender a fase pela qual eu estava passando durante a realização deste trabalho. Sempre tentou entender minhas dificuldades e minhas ausências. Com certeza, sem essa cumplicidade e carinho teria sido mais difícil.

Ao Paulo e à Lucivana que colaboraram “nos bastidores” ajudando-me a vencer as dificuldades que foram surgindo e pela dedicação em me fornecer suporte.

Aos queridos amigos do laboratório. Bruno, pelo estímulo, compartilhamento de materiais e parceria na viagem a Presidente Prudente. Luciana, pela companhia na conclusão dos créditos e apresentação de seminários. E, Gleyckson pela ajuda com as imagens fotográficas.

Aos professores Edgardo Alfonso Gómez Pineda e Ana Adelina Winkler Hechenleitner do Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá pelas contribuições na interpretação das análises de FTIR, DSC e TG.

À professora Margareth Cizuka Toyama Udo do Departamento de Estatística da Universidade Estadual de Maringá pela atenção, orientação e ajuda nos tratamentos estatísticos dos dados.

Ao Adonilson dos Reis Freitas do Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá pela solicitude em realizar alguns ensaios necessários.

À professora Marcia Portilho pelas sugestões na qualificação e pelo fornecimento das enzimas.

Ao Professor Aldo Eloizo Job da Faculdade de Ciências e Tecnologias da UNESP de Presidente Prudente pelo empréstimo dos equipamentos e acolhida.

Ao professor Eduardo Radovanovic pela ajuda na interpretação das MEV.

Ao Adriano Valim Reis pelo auxílio na interpretação dos ensaios de Índice de Intumescimento.

Às minhas amigas pelo apoio nos momentos difíceis e paciência com as minhas ausências.

À empresa Sidhpur Sat-Isabgol Factory, em especial ao Sr. Niraj Wadhwa, por todos os esforços ao fornecimento do Psyllium.

Ao Sr. Alejo Palácios, da Almapal, pela ajuda com a importação do Psyllium.

À teacher Ana Godoy pela revisão do Abstract e pela ajuda com as cartas para a Índia.

À tia Magda, mãe da Raka, pela assistência às minhas dúvidas gramaticais e ortográficas.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, pela bolsa concedida, fato este possibilitou a viabilização deste trabalho.

A todos aqueles que se fizeram presentes, que foram solidários e que torceram por mim.

Deus nos fez perfeitos e não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo, só depende de nossa vontade e perseverança.

(Albert Einstein)

RESUMO

Grandes expectativas são depositadas na pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos materiais destinados a produção de sistemas para liberação modificada de fármacos, capazes de otimizar a eficácia terapêutica frente à patologias, diminuir os efeitos colaterais dos fármacos, proporcionar esquemas posológicos mais convenientes e aumentar a adesão ao tratamento por parte do paciente. Neste trabalho, propusemos novo material polimérico dotado de elevado potencial colo-específico constituído pela arabinosilana, extraída do Psyllium, e pelo polímero acrílico Eudragit[®] FS 30 D, ambos empregados na fabricação de blendas poliméricas através do método *casting process*. Filmes isolados foram preparados em diferentes concentrações do polímero sintético e do polissacarídeo (100:00, 95:05, 90:10 e 80:20). O material foi caracterizado por ensaios de hidratação (índice de intumescimento), permeabilidade (transmissão de vapor d'água), perda de massa, espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), análises térmicas (DSC e TG) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). Os resultados demonstraram acréscimo nos valores de Ii% e TVA dependente e proporcional à inclusão da arabinosilana. Os ensaios de hidratação evidenciaram que a arabinosilana, na concentração de 10% mostrou-se pH-responsiva em faixas de pH 5,0. Os valores observados para o Ii% em FSC (Pectinex[®] 3X-L) quando comparados ao FSControle demonstraram que houve migração do polissacarídeo aprisionado na malha polimérica, esses resultados foram confirmados pelos ensaios de perda de massa. Os FTIR dos filmes das diferentes proporções analisadas permaneceram com características muito semelhantes aos filmes 100:00 (controle) a não houve deslocamento de bandas, sugerindo não haver interação química entre os constituintes. As análises térmicas apontaram manutenção da Tg e, em altas temperaturas, leve diminuição da estabilidade térmica proporcional ao aumento da arabinosilana. As MEV exibiram desarranjo superficial dos filmes contendo a arabinosilana após imersão nos FSG e FSControle e a formação de desarranjo mais pronunciado após imersão em FSC. As composições 95:05 e 90:10 contemplam sinergismo das abordagens pH-dependente (Eudragit[®] FS 30D) e enzimo-dependente (arabinosilana), e apresentam promissora perspectiva para aplicação do material no revestimento de sistemas sólidos orais.

Palavras-chave: Psyllium. Arabinosilana. Eudragit[®] FS 30 D. Liberação de fármacos colo-específica.

ABSTRACT

Great expectations are placed on research and development (R & D) of new materials systems for the production of modified drug release, capable to optimize the therapeutic efficacy against disease and reduce drug side effects, offer more convenient dosing regimens and increase treatment adherence by patient. In this work, we proposed new polymeric material with high colon-specific potential consisting of arabinoxylans, from Psyllium, and the acrylic polymer Eudragit[®] FS 30 D, both employed in the production of polymer blends by casting process. Free films were prepared in different concentrations of synthetic polymer and polysaccharide (100:00, 95:05, 90:10 and 80:20). The material was characterized by hydration (swelling index), permeability (water vapor transmission), weight loss, infrared spectroscopy (FTIR), thermal analysis (DSC and TG) and scanning electron microscopy (SEM). The results showed increase of the Ii% and TVA values dependent and proportional to the inclusion of arabinoxylans. The hydration tests showed that the arabinoxylans, at 10% of concentration, shown to be pH-responsive in the range of pH 5.0. The values observed in the Ii% in FSC (Pectinex[®] 3X-L) when compared to FSControl demonstrated that there was migration of the polysaccharide trapped in the polymer mesh, these results were confirmed by the weight loss test. The FTIR of the films of different proportions analyzed kept very similar characteristics when it was compared to 100:00 (control) and no displacement of the bands, suggesting no chemical interaction between constituents. Thermal analysis showed maintenance of Tg and, at high temperatures, mild decrease in thermal stability with the increase of arabinoxylans. The SEM showed superficial disorder in films containing arabinoxylans after immersion in FSG and FSControl and the formation of deep pores after immersion in FSC. The compositions 95:05 and 90:10 include the synergism of pH-dependent (Eudragit[®] FS 30D) and enzyme-dependent (arabinoxylans) approaches and show promising prospects for application of material in solid oral systems.

Keywords: Psyllium. Arabinoxylan. Eudragit[®] FS 30 D. Colon specific drug delivery

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da arabinosilana, extraída do Psyllium, baseada na caracterização por RMN e de acordo com Fischer et al., 2004 (SAGHIR et al., 2008).....	23
Figura 2 - Estrutura química dos AX e os sítios de atividades das diferentes enzimas que os degradam (GROOTAERT et al., 2007).....	23
Figura 3 - Estrutura Química do Eudragit [®] FS 30 D (EVONIK INDUSTRIES, 2009).	26
Figura 4 - Filmes imersos em béquer contendo FSG ou FSC à 37 °C.	30
Figura 5 - Cúpula de permeabilidade (<i>Payne permeability cup</i> , Bélgica).....	31
Figura 6 - Psyllium (a) e arabinosilana extraída (b) registrados em câmera de 7.0 Mpxels.	34
Figura 7 - TG da arabinosilana experimental (a) e TG da arabinosilana proposto por Singh et al. (2006) (b).	34
Figura 8 - Perfil de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinosilana) em FSG à 37 °C.	36
Figura 9 - Imagem do filme 80:20, seco (a) e intumescido (b) após imersão por 180 minutos em FSG.	37
Figura 10 - Perfil de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinosilana) em FSControle à 37 °C.	37
Figura 11 - Perfil de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinosilana) em FSC à 37 °C.	38
Figura 12 - Comparação dos perfis de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinosilana) em FSG e FSControle à 37 °C.	40
Figura 13 - Comparação dos perfis de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinosilana) em FSControle e FSC à 37 °C.....	41
Figura 14 - Perda de massa dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 após imersão em FSG, FSControle e FSC à 37 °C.	42
Figura 15 - Permeabilidade dos filmes 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 (Eudragit [®] FS30 D:arabinosilana).	43
Figura 16 - FTIR dos filmes 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinosilana) e arabinosilana pura.	44
Figura 17 - DSC dos filmes dos filmes 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinosilana).	46

Figura 18 - DSC do filme 80:20 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinoxilana) e arabinoxilana pura.....	47
Figura 19 - TG dos filmes dos filmes 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 (Eudragit [®] FS 30 D:arabinoxilana) e arabinoxilana pura.	48
Figura 20 - MEV do filme 100:00 seco (a), após 180 min imerso em FSG (b), FSCcontrole (c) e FSC (d).....	49
Figura 21 - MEV do filme 95:05 seco (a), após 180 min imerso em FSG (b), FSCcontrole (c) e FSC (d).....	50
Figura 22 - MEV do filme 90:10 seco (a), após 180 min imerso em FSG (b), FSCcontrole (c) e FSC (d).	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Médias e desvios padrão (\pm) das espessuras dos filmes.....	35
Tabela 2 - Médias e desvios padrão (\pm) de Ii% dos filmes em FSG 37 °C.	36
Tabela 3 - Médias e desvios padrão (\pm) de Ii% dos filmes em FSControle à 37 °C.	38
Tabela 4 - Médias e desvios padrão (\pm) de Ii% dos filmes em FSC à 37 °C.....	39
Tabela 5 - Médias e desvios padrão (\pm) do peso das cúpulas de permeabilidade.	43

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1	30
Equação 2	31

LISTA DE ABREVIATURAS

AX	Arabinosilana
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
FSC	Fluido de Simulação Colônica
FSControl	Fluido de Simulação Controle
FSG	Fluido de Simulação Gástrica
FTIR	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho
Ii%	Índice de Intumescimento
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
Tg	Temperatura de Transição Vítre
TG	Termogravimetria
TGI	Trato gastrintestinal
TVA	Transmissão de Vapor d' água
USP 31	Farmacopéia dos Estados Unidos da América 31ª ed.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS GERAIS	17
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
3.1	ESTRATÉGIAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA COLO-ESPECÍFICA	19
3.1.1	Sistemas de liberação modificada colo-específica - Enzimo-dependentes	20
3.1.1.1	Arabinosilana (Psyllium)	22
3.2	POLÍMEROS SINTÉTICOS.....	24
3.2.1	Polímeros acrílicos pH-dependentes	25
3.2.1.1	Eudragit [®] FS 30 D	25
4	PARTE EXPERIMENTAL	27
4.1	MATERIAIS	27
4.2	EQUIPAMENTOS	27
4.3	MÉTODOS.....	28
4.3.1	Isolamento da Arabinosilana	28
4.3.2	Preparação dos filmes isolados (<i>free films</i>)	28
4.3.3	Avaliação Morfológica Macroscópica	29
4.3.4	Determinação da Espessura	29
4.3.5	Determinação da hidratação (Índice de Intumescimento - Ii%)	29
4.3.6	Determinação da perda de massa	30
4.3.7	Determinação da permeabilidade (Transmissão de Vapor d'água - TVA)	31
4.3.8	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)	32
4.3.9	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	32
4.3.10	Análise Termogravimétrica (TG)	32
4.3.11	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	32
4.3.12	Análise Estatística	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1	ISOLAMENTO DA ARABINOSILANA.....	33
5.2	AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA MACROSCÓPICA	34
5.3	DETERMINAÇÃO DA ESPESSURA	35

5.4	DETERMINAÇÃO DA HIDRATAÇÃO (II%)	35
5.5	DETERMINAÇÃO DA PERDA DE MASSA	42
5.6	DETERMINAÇÃO DA PERMEABILIDADE (TVA)	43
5.7	ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	44
5.8	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL	45
5.9	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA	47
5.10	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV).....	48
6	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

A pesquisa e o desenvolvimento (P&D) de entidades farmacológicas inéditas para o tratamento de diversas patologias são limitados pelos elevados investimentos necessários, portanto princípios-ativos com efeitos consagrados na terapêutica e possuidores de vasto estudo toxicológico são vinculados a novos materiais e tecnologias farmacêuticas com o objetivo de gerar dispositivos qualificados como sítio-alvo-específicos.

A via oral é considerada a mais adequada para a administração de medicamentos porque possui maior aceitação por parte do paciente e inúmeras outras vantagens como o fato de ser indolor, mais econômica e possuir a possibilidade de ação local ou sistêmica (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2005).

Diante dessa perspectiva, desenvolver novos materiais destinados à aplicação em sistemas orais para liberação modificada de fármacos tem sido objeto de grande incentivo na investigação científica e na produção de propriedades intelectuais.

O colo, a porção distal do trato gastrintestinal (TGI), é proposto como um potente sítio de absorção de fármacos visando tanto à absorção local quanto sistêmica, pois possui algumas características específicas relacionadas ao pH, microflora, enzimas e tempo de trânsito. Essas peculiaridades podem dar origem a diferentes estratégias utilizadas para a produção de sistemas para liberação colo-específicos (FREIRE et al., 2006a, 2006b; FRIEND, 2005; LEOPOLD, 1999; RUBISTEIN, 2005; SINHA; KUMRIA, 2001; SINHA; KUMRIA, 2003; VANDAMME et al., 2002;). Devido à localização do colo, esses sistemas devem suportar as condições fisiológicas da porção proximal do TGI a fim de evitar a liberação precoce do fármaco (CHOURASIA; JAIN, 2003; YANG; CHU; FIX, 2002).

Ampla variedade de oligo e polissacarídeos são vinculados às formulações de liberação colo-específica porque permanecem indigestos no estômago e intestino delgado e são degradados pelas enzimas de bactérias presentes no colo, entretanto alguns deles não possuem propriedades filmogênicas. Desta forma, para a incorporação em revestimentos de formas farmacêuticas sólidas orais, a combinação com polímeros sintéticos, tais como Eudragit[®], se faz necessária.

Algumas pesquisas são focadas no desenvolvimento de dispositivos que possam explorar simultaneamente duas características do colo. O sinergismo alcançado por estas combinações pode diminuir as interferências pessoais e aumentar a reprodutibilidade dos sistemas.

A combinação de mecanismos de degradação baseados no pH (recobrimento com polímeros pH-dependentes) e na microflora (incorporação de oligo e polissacarídeos) em filmes de recobrimento é uma direção a ser tomada pelas pesquisas futuras quando se procura caminhos que possam garantir ótima liberação dos conteúdos de formas farmacêuticas (VANDAMME et al., 2002).

2 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolver novo material polimérico formador de película candidato ao revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais visando à liberação do fármaco exclusivamente na porção distal do TGI.

Explorar a capacidade do material gerado quanto as suas habilidades sinérgicas de vulnerabilidade frente às variações nas faixas de pH e potencial degradabilidade pela microflora colônica.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Extrair a arabinosilana, presente no Psyllium;
- Produzir filmes de diferentes proporções (polímero sintético: polissacarídeo);
- Avaliar macroscopicamente as características morfológicas dos filmes produzidos bem como determinar a espessura dos mesmos;
- Fazer ensaios *in vitro* de hidratação, perda de massa (em FSG, FSControle, FSC) e permeabilidade;
- Caracterizar os filmes através de análises térmicas (DSC e TG) e Espectroscopia de Infravermelho (FTIR);
- Avaliar microscopicamente as características dos filmes através de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV);
- Determinar qual proporção apresenta maior potencial para ser utilizada no revestimento de sólidos orais e posteriores ensaios *in vitro* e *in vivo*.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A via oral é considerada a mais apropriada para administração de fármacos na maior parte dos casos (ALLEN JR.; POPOVICH; ANSEL, 2005; CHOURASIA; JAIN, 2003). Visando atender esta grande demanda, sistemas terapêuticos têm sido propostos com diferenciadas habilidades que otimizam o tratamento e superam as expectativas dos pacientes. Nesse contexto, merecem destaque as pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novos sistemas destinados ao colo (SINHA et al., 2004). Essa abordagem tem atraído considerável atenção nos últimos anos, pois desafia o desenvolvimento de sistemas habilitados a liberar fármacos especificamente nessa região de forma previsível e reprodutível, possibilitando a liberação com propósitos de ação local ou sistêmica (JAIN; GUPTA; JAIN, 2007).

O colo, como sítio de liberação de fármacos, oferece inúmeras vantagens tais como: pH próximo da neutralidade, tempo de trânsito intestinal mais lento e pequena atividade de enzimas proteolíticas (JAIN; GUPTA; JAIN, 2007).

A necessidade e as vantagens proporcionadas pelos sistemas de liberação modificados colo-específicos são reconhecidas e amplamente documentadas. Esses sistemas têm o potencial de aumentar a resposta farmacológica, porque atingem altas concentrações locais, bem como reduzir os efeitos colaterais (causados pela absorção sistêmica) (CHOURASIA; JAIN, 2003; SINHA et al., 2004).

Há muitas patologias locais que justificam a liberação direta de fármacos no seu local de ação. Patologias que acometem o intestino grosso, a exemplo da síndrome do intestino irritável, colite ulcerativa, síndrome de Crohn, câncer no colo e doenças infecciosas, requerem tratamentos com altas concentrações do princípio ativo, os quais poderão ser mais eficientes quando sistemas de liberação colo-específicos são aplicados (FRIEND, 2005; SINHA et al., 2004; SINHA; KUMRIA, 2001). Os sistemas farmacêuticos atualmente disponíveis para esses tipos de tratamentos estão alicerçados em formulações destinadas a via oral, dispositivos de liberação retardada; e retal, enemas e supositórios. No entanto, essas formulações não são efetivamente sítio-alvo-específicas (JAIN; GUPTA; JAIN, 2007; SINHA et al., 2004).

Adicionalmente, o colo tem sido sugerido como ambiente potencialmente adequado para absorção sistêmica de fármacos como, por exemplo, peptídeos e vacinas, pois essa porção do TGI é praticamente livre de peptidases. Muitos fármacos, a exemplo da insulina, não podem ser administrados por via oral devido a sua vulnerabilidade às enzimas digestivas presentes nos segmentos proximais do TGI, estômago e intestino delgado (CHOURASIA; JAIN, 2003; SINHA; KUMRIA, 2001; YANG; CHU; FIX, 2002).

Ressalta-se que para alcançar alta efetividade farmacológica, esses sistemas devem garantir o transporte dos fármacos até o local específico predeterminado, nas concentrações adequadas de forma a inibir quaisquer tendências à liberação prematura do conteúdo durante a passagem pelo TGI (VANDAMME et al., 2002).

3.1 ESTRATÉGIAS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA COLO-ESPECÍFICA

A liberação colônica tem sido investigada a partir de vários métodos que exploram prioritariamente as mudanças dos parâmetros fisiológicos ao longo do TGI. Destacam-se quatro estratégias comumente utilizadas para tal finalidade: sistemas tempo-dependentes (controlados pelo tempo), pH-dependentes (ativados pelas variações de pH), aqueles ativados pela pressão intraluminal e os enzimo-dependentes (ativados enzimaticamente pela microflora colônica) (FREIRE et al., 2006a, 2006b; FRIEND, 2005; LEOPOLD, 1999; RUBISTEIN, 2005; SINHA; KUMRIA, 2001; SINHA; KUMRIA, 2003; VANDAMME et al., 2002).

A estratégia de retardar a liberação de fármacos poderá ser atingida a partir do desenvolvimento de sistemas tempo-dependentes, os quais deverão suportar as condições fisiológicas desde a cavidade bucal até as regiões distais do TGI. Mas, alguns fatores relacionados com dieta, motilidade gastrointestinal, atividades físicas, patologias e estados de jejum ou alimentação de cada indivíduo podem alterar o tempo de trânsito intestinal (JAIN; GUPTA; JAIN, 2007). Estudos anteriores demonstraram que pacientes com síndrome do intestino irritável e colite ulcerativa apresentam trânsito acelerado em diferentes regiões do colo (REDDY et al., 1991; VASSALLO et al., 1992 apud JAIN; GUPTA; JAIN, 2007).

A mudança das faixas de pH no TGI também é fortemente explorada no desenvolvimento de novos sistemas para liberação colônica. Materiais poliméricos são aplicados por processo de recobrimento de sólidos orais, permanecendo intactos em baixos valores de pH e, dissolvendo-se em faixas mais elevadas de pH (JAIN; GUPTA; JAIN, 2007). Desta forma, esses dispositivos devem liberar o seu conteúdo na porção distal do TGI onde os valores de pH variam entre 6,8-7,4. Porém, a literatura evidencia que tais sistemas apresentam fragilidade terapêutica em indivíduos com patologias colônicas (FREIRE et al., 2006b). Estudos afirmam que o pH luminal do colo durante ataques agudos da doença inflamatória do intestino atinge valores na ordem dos 2,3 a 4,7 (LEOPOLD; EIKELER, 2000 apud FREIRE et al., 2006b) e em pacientes com doença do intestino irritável o pH pode chegar a valores em torno de 2,3 a 3,4 (FALLINGBORG et al., 1993 apud FRIEND, 2005).

Outra estratégia para promover a liberação específica de fármacos no colo baseia-se na presença de vigorosas ondas peristálticas, que ocorrem especialmente no ambiente colônico, conduzindo ao aumento da pressão intraluminal. Todavia, o conhecimento sobre essa fase de pressão aumentada é muito limitado, principalmente no tocante à sua reprodutibilidade e duração (FREIRE et al., 2006b).

A quarta abordagem tem como estratégia a exploração do rico ecossistema presente no colo o qual promove a liberação específica de fármacos nessa região a partir de pró-fármacos, sólidos orais revestidos com polímeros biodegradáveis, matrizes ou hidrogéis (LEOPOLD, 1999). Esse ecossistema possui capacidade de intensa metabolização sobre diversos compostos endógenos e exógenos (CAVALCANTI; BUTTTOW, 1999; FREIRE et al., 2006b; FRIEND, 2005; JAIN; GUPTA; JAIN, 2007; LEOPOLD, 1999; SINHA; KUMRIA, 2003).

Dentre as diferentes abordagens citadas anteriormente, os sistemas ativados pela microflora colônica (enzimo-dependentes) merecem destaque como sendo os mais promissores, devido ao seu maior grau de especificidade (AKHGARI et al., 2006; SINHA; KUMRIA, 2001; YANG; CHU; FIX, 2002).

3.1.1 Sistemas de liberação modificada colo-específica - Enzimo-dependentes

Existe, no colo, um conjunto de condições que favorece o aumento da proliferação de bactérias específicas, podendo apresentar concentrações populacionais de 10^{11} a 10^{12} UFC/mL. Os fatores considerados condicionantes ao aumento da população bacteriana são: a redução da velocidade do trânsito intestinal, o tempo prolongado de permanência da massa digestiva residual e o aumento do pH (CAVALCANTI; BUTTTOW, 1999; SINHA; KUMRIA, 2003).

Apesar da literatura mencionar que a atividade enzimática pode ser susceptível à dieta, fármacos e outros fatores externos (LEOPOLD, 1999), Jain, Gupta e Jain (2007) ressaltam que, mesmo com variações da composição da microbiota entre os indivíduos, existe uma “estabilidade funcional” que permite que a mesma mantenha a capacidade de executar reações bioquímicas básicas, incluindo a degradação de carboidratos, a síntese de vitaminas e as fermentações.

Yang, Chu e Fix (2002) e Sinha e Kumria (2002) enfatizam que o aumento da população bacteriana e a sua associação com as atividades enzimáticas, responsáveis pela degradação dos polissacarídeos, apresentam-se como eventos não-contínuos, independentes

do tempo de trânsito e pH intestinal, por isso sistemas enzimo-dependentes sofrem menores influências individuais e patológicas.

Muitos polímeros naturais são utilizados para desenvolvimento de novos sistemas para liberação colônica. A maioria desses sistemas é baseada no conhecimento de que as bactérias anaeróbicas, residente no colo, são capazes de reconhecer variados substratos e degradá-los com suas enzimas. As pesquisas recentes incluem os polissacarídeos, especialmente originários de plantas naturais, sendo aplicáveis à criação de substratos degradáveis colo-especificamente (JAIN; GUPTA; JAIN, 2007).

Apesar da variada disponibilidade mercadológica dos polímeros sintéticos, os polissacarídeos naturais possuem vantagens superiores como facilidade de manuseio, atoxicidade, preços acessíveis e são fartamente encontrados (JAIN; GUPTA; JAIN, 2007). Além disso, são disponíveis em várias estruturas com diversas propriedades, e podem ser facilmente modificados química e bioquimicamente (SINHA; KUMRIA, 2001).

Ampla variedade de oligo e polissacarídeos têm sido analisados quanto ao potencial como carreadores de fármacos dotados de elevada vulnerabilidade colo-específica a exemplo, da quitosana (LAMIN et al., 2006; SINHA; KUMRIA, 2002; WEI et al., 2009), do sulfato de condroitina (BUNHAK et al., 2007a, 2007b; CAVALCANTI et al., 2005), da galactomanana (CAVALCANTI et al., 2002; REIS; CAVALCANTI, 2003), do α -gluco-oligossacarídeo (OLIVEIRA; CAVALCANTI, 2007), da inulina (CAVALCANTI et al., 2002), do polissacarídeo extraído da raiz de Lótus (BRAZ et al., 2007; ROSINA; BARONI; CAVALCANTI, 2004), da goma guar (CODAGNONE et al., 2004; FREITAS; CAVANCANTI, 2004; SINHA; KUMRIA, 2002) da goma arábica (GABAS; CAVANCANTI, 2003; REIS et al., 2006) e da pectina (GUIMARÃES et al., 2008; SOUTO-MAIOR; REIS; PEDREIRO; CAVALCANTI, 2008; SOUTO-MAIOR; REIS; MUNIZ; CAVALCANTI, 2008).

A utilização de polímeros naturais aplicados na perspectiva do desenvolvimento de novos sistemas reservatórios ou matriciais para liberação específica de fármacos no colo representa a base de inúmeros trabalhos científicos (FREIRE et al., 2006b, JAIN; GUPTA; JAIN, 2007). Tendo em vista o amplo arsenal disponível destas matérias-primas, pesquisas devem ser ainda conduzidas a fim de desenvolver sistemas baseados em polissacarídeos que sejam altamente colo-específicos (SINHA; KUMRIA, 2001).

3.1.1.1 Arabinoxilana (Psyllium)

Arabinoxilana é o polissacarídeo extraído do Psyllium e, considerando suas particularidades de resistências às enzimas digestivas e susceptibilidade à degradação pelas enzimas colônicas, é considerada um pré-biótico, de acordo com definições de Marinho et al. (2007) e Roberfroid (2002).

Psyllium, *Psyllium Seed Husk*, *Isphagula* ou *Sat-Isabgol*, constituem algumas denominações comercialmente utilizadas para designar o material extraído por moagem mecânica da casca da semente de plantas do gênero *Plantago*. Trata-se de material branco, fibroso e hidrofílico que forma gel mucilaginoso de cor clara à medida que absorve água (SAGHIR et al., 2008; SINGH, 2007).

As diferentes espécies do gênero *Plantago* são comercializadas em muitos países da Europa, antiga União Soviética e Paquistão, porém a Índia domina o comércio, produção e exportação do Psyllium.

Não há dúvidas que as fibras proporcionem benefícios à saúde humana, tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças crônicas. Dietas ricas em fibras do Psyllium são amplamente utilizadas como suplementos farmacológicos, ingredientes alimentícios, em alimentos processados para o controle do peso, para o controle da glicemia em pacientes diabéticos e na redução dos níveis de colesterol. As revisões de literatura sobre esse material destacam ainda sua utilidade no tratamento da constipação, diarreia, síndrome do intestino irritável, inflamações intestinais, colite ulcerativa e câncer no colo (SINGH, 2007).

Fischer e colaboradores (2004) estudaram a atividade fisiológica da fração formadora de gel dos polissacarídeos extraídos alcalinamente do Psyllium. O material encontrado foi uma arabinoxilana contendo 22,6% de arabinose, 74,6% de xilose e traços de outros açúcares; valores comparáveis foram encontrados posteriormente por Saghir et al. (2008).

Os dados são compatíveis com uma estrutura que consiste em uma cadeia principal muito substituída por β (1 \rightarrow 4) ligada a resíduos de D-xilopiranosil, alguns carregando xilopiranosil simples nas cadeias laterais na posição 2, outros carregando trissacarídeos (L-Araf- α -(1-3)-D-Xilp- β -(1-3)-Araf) na posição 3. Com aproximadamente 35% de resíduos terminais não-reduzíveis, o polissacarídeo é altamente ramificado (Figura 1) (FISCHER et al., 2004; SAGHIR et al., 2008).

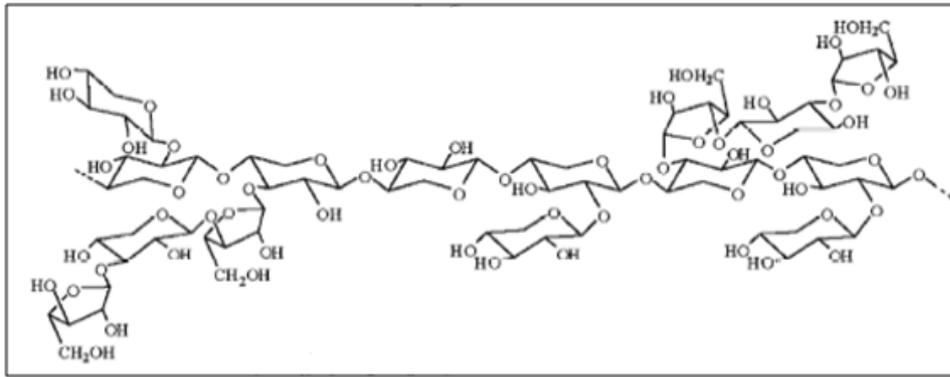


Figura 1 - Estrutura da arabinoxilana, extraída do Psyllium, baseada na caracterização por RMN e de acordo com Fischer et al., 2004 (SAGHIR et al., 2008).

Arabinoxilanas (AX) são os principais polissacarídeos não-amiláceos encontrados em muitos grãos de cereais (trigo, sorgo, cevada, arroz, centeio) e fazem parte das dietas ricas em fibras.

Estudos demonstraram que esses polissacarídeos são fracamente solúveis em água fria, solúveis em água quente e em solução de água:etanol (90:10), completamente solúveis em solução básica de NaOH (0,5 M) e também em uma solução de água:DMSO (90:10). Mas, são insolúveis em acetona, clorofórmio e hexano (SAGHIR et al., 2008; HOIJE et al., 2005).

São degradados no colo por enzimas de bactérias específicas (GROOTAERT et al., 2007) como, por exemplo, endo-1,4- β -xilanases (posteriormente chamadas de xilanases), α -L-arabinofuranosidases, β -xylosidases, α -glucuronidases e pela ácido ferrúlico esterase (Figura 2). A degradação das AX em Oligossacarídeos Arabinoxilanas (AXOS) resulta das atividades destas enzimas o que justifica os muitos compostos que diferem no grau de substituição e polimerização (GROOTAERT et al., 2007).

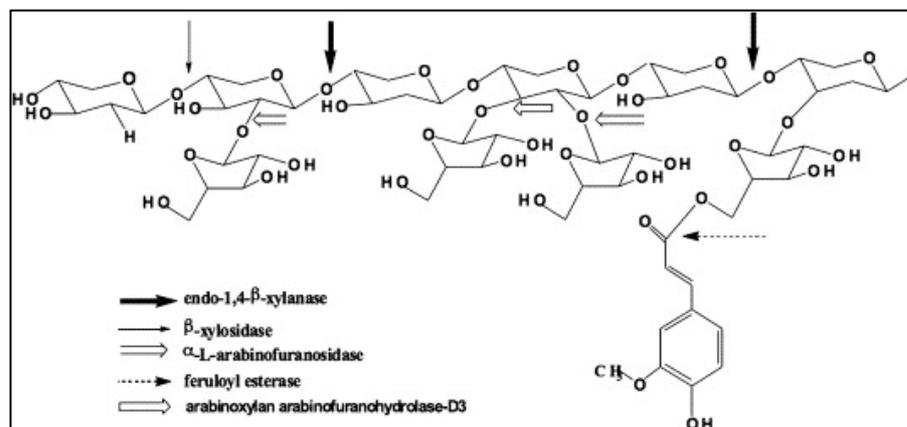


Figura 2 - Estrutura química dos AX e os sítios de atividades das diferentes enzimas que os degradam (GROOTAERT et al., 2007).

Nesse contexto, é importante conhecer quais os grupos mais importantes de bactérias intestinais que produzem tais enzimas e, conseqüentemente os principais agentes envolvidos na degradação desses substratos poderão ser identificados.

Algumas bactérias presentes no intestino humano são investigadas devido à habilidade de produzirem enzimas que degradam AX (VAN LAERE et al., 2000 apud GROOTAERT et al., 2007). Os microorganismos intestinais, tais como: lactobacilos, bacterióides e clostrídias não-patogênicas são responsáveis por degradar carboidratos complexos. Acredita-se que espécies pertencentes ao grupo *Bacteroides fragilis*, particularmente o *Bacteroides ovatus* e o *Bacteroides thetaiotaomicron*, desempenham importante papel no metabolismo dos carboidratos através da grande variedade de enzimas despolimerizantes que essas espécies de bactérias produzem (BERG; NORD; WADSTROM, 1978; MACFARLANE; GIBSON, 1991; VAN LAERE et al., 2000 apud GROOTAERT et al., 2007).

Historicamente, a literatura cita Rhazes (850-932 d.C.) como sendo um dos primeiros revestidores de comprimidos, tendo usado a mucilagem do *Psyllium* para recobrir pílulas que possuíam gosto ruim (PORTER, 2000).

Singh e colaboradores, a partir de 2006, publicaram uma série de trabalhos relacionados à produção de hidrogéis envolvendo a arabinóxilana (extraída do *Psyllium*) devido às suas propriedades formadoras de géis e provável colo-especificidade.

Muitos pesquisadores indicam que as limitações encontradas para a utilização de oligo e polissacarídeos em sistemas de liberação modificada do tipo reservatório são a solubilidade em meio aquoso e a baixa capacidade em formar filmes (SINHA; KUMRIA, 2003). Isso poderia desencadear a liberação prematura e indesejada do princípio ativo. Desta forma, a combinação desses materiais com polímeros sintéticos poder-se-á estrategicamente permitir o desenvolvimento de novos sistemas para liberação modificada proporcionando a geração de inovações terapêuticas com elevada especificidade de ação (GHAFARI et al., 2007; OLIVEIRA; CAVALCANTI, 2007; ROSINA; BARONI; CAVALCANTI, 2004; SOUTO-MAIOR; REIS; MUNIZ; CAVALCANTI, 2008).

3.2 POLÍMEROS SINTÉTICOS

Os fármacos podem ser liberados no colo, sem que haja dissolução e absorção na parte superior do TGI, através do recobrimento das formas farmacêuticas com polímeros adequados (CHOURASIA; JAIN, 2003).

Os polímeros sintéticos disponíveis são os acrílicos, celulósicos e polivinílicos.

Os Eudragit[®] (*Evonik Industries*) representam a marca comercial das resinas acrílicas as quais são largamente utilizadas nas aplicações industriais.

3.2.1 Polímeros acrílicos pH-dependentes

Os polímeros para revestimento pH-dependentes exploram a característica de aumento de pH no TGI a partir do estômago. O revestimento com esses polímeros promove a liberação modificada do fármaco e a proteção do princípio-ativo, contudo eles devem ser capazes de resistir aos baixos valores de pH e desintegrar-se em pH neutro ou levemente alcalino. Tal processo distribui o fármaco completamente no intestino grosso e melhora o potencial dos dispositivos de liberação colo-específica (CHOURASIA; JAIN, 2003).

Os copolímeros derivados do ácido metacrílico e metilmetacrílico, comercializados como Eudragit[®] (*Evonik Industries*), são comumente utilizados para a produção de sistemas pH-dependentes. Além disso, os revestimentos constituídos por estes copolímeros, podem ser aplicados em comprimidos, pêletes e cápsulas recorrendo a equipamentos convencionais utilizados pela indústria farmacêutica (CHOURASIA; JAIN, 2003).

Os medicamentos Asacolitin[®], Claversal[®], Salofalk[®] ou Budenofalk[®], comercialmente disponíveis para o tratamento da síndrome do intestino irritável, são recobertos com polímeros pH-dependentes do tipo Eudragit[®] L ou S (FRIEND, 2005).

Os copolímeros Eudragit[®] L100-55, Eudragit[®] L100 e Eudragit[®] S100 são os polímeros pH-dependentes mais utilizados, os quais se dissolvem em pH 5,5, 6 e 7, respectivamente (CHOURASIA; JAIN, 2003). Mais recentemente, a empresa *Evonik Industries* lançou no mercado farmacêutico o Eudragit[®] FS 30 D. Gao e colaboradores (2006) afirmam que este polímero dissolve-se a partir de pH 6,8, semelhantemente ao Eudragit[®] S100, mas de maneira mais lenta e controlada.

3.2.1.1 Eudragit[®] FS 30 D

Atualmente, os polímeros de base aquosa são os mais investigados, pois sua utilização não exige instalações industriais sofisticadas nem sistemas de exaustão arrojados e não necessitam de tratamento de resíduos químicos (ZHENG; SAUER; MCGINITY, 2005 apud BUNHAK et al., 2006a). Diante disso, empresas realizaram elevados investimentos no desenvolvimento de novas tecnologias de revestimento empregando

dispersões poliméricas coloidais finamente divididas em base aquosa, resultando nas apresentações comerciais de látex ou pseudolátex.

Eudragit[®] FS (metacrilato de metila, acrilato de metila e ácido metacrílico) (Figura 3) é um copolímero aniônico de base aquosa que possui propriedades altamente flexíveis. Trata-se de uma dispersão na proporção de 30% (30 D). É solúvel em faixas de pH maiores que 7, possui temperatura de transição vítrea de 48 °C, temperatura mínima para formação de filmes de 14 °C e peso molecular de aproximadamente 220g (EVONIK INDUSTRIES, 2009).

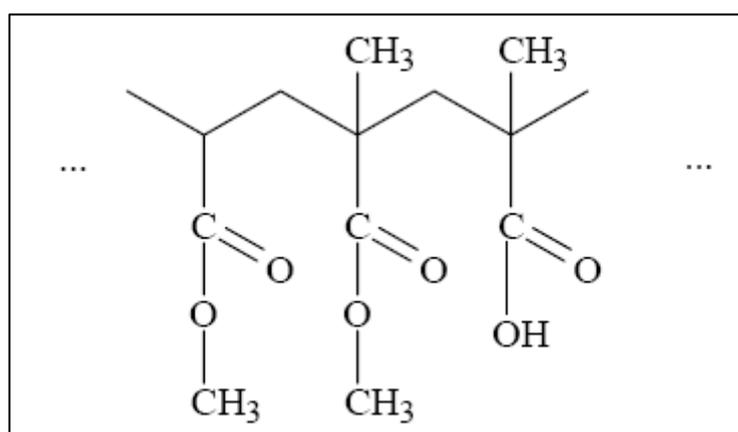


Figura 3 - Estrutura Química do Eudragit[®] FS 30 D (EVONIK INDUSTRIES, 2009).

Esse material possui excelentes propriedades filmogênicas, podendo ser aplicado tanto no revestimento de comprimidos (IBEKWE et al., 2006) quanto de péletes (BOTT et al., 2004; GAO et al., 2006; GUPTA; BECKERT; PRICE, 2001; HUYGHEBAERT; VERMEIRE; REMON, 2005; JI; XU; WU, 2008; RUDHOLF et al., 2001).

Rudholf e colaboradores (2001) desenvolveram um sistema multiparticulado contendo ácido 5-aminosalicílico para o tratamento de colite ulcerativa. Os péletes foram recobertos com Eudragit[®] FS 30 D e os estudos de dissolução apontaram rápida liberação do fármaco em faixas de pH acima de 7,5, liberação de ordem zero entre pH 6,8 e 7,2 e nenhuma liberação em faixas de pH menores que 6,5.

Ibekwe e colaboradores (2006) investigam a dissolução de comprimidos de prednisolona recobertos com polímeros pH-dependentes em fluidos de simulação. Os resultados mostraram que o novo Eudragit FS apresentou-se mais apropriado para a liberação de fármacos na região íleo-colônica em comparação com o Eudragit[®] S.

Ji, Chu e Wu (2008) produziram péletes contendo o fármaco fluorouracil revestidos com goma-guar e Eudragit[®] FS 30 D. O sistema foi capaz de prevenir a liberação do fármaco na região pré-colônica e garantir rápida liberação no colo devido à biodegradabilidade do polissacarídeo.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS

- Psyllium 95% de pureza (Sidhpur Sat-Isabgol Factory - Índia);
- Eudragit[®] FS 30 D (Evonik, Darmstadt - Alemanha);
- Pectinex[®] 3X-L (Novo Nordisk- EUA);
- Fluido de Simulação Gástrica (FSG) sem adição de enzimas (pH 1,2), preparado de acordo com a 31ª ed. Farmacopéia dos Estados Unidos da América (USP 31);
- Fluido de Simulação Colônica (FSC), preparado de forma semelhante ao Fluido de Simulação Intestinal (FSI) descrito USP 31, porém com pH 5,0 atendendo requisitos previstos pela especificação da enzima, adicionada a 4% (WEI et al., 2009);
- Fluido de Simulação Controle (FSControle), preparado de forma semelhante ao FSC descrito acima, porém sem a adição da enzima;
- Reagentes de grau analítico (polissorbato 80, monoestearato de glicerila, hidróxido de sódio, ácido acético).

4.2 Equipamentos

- Agitador magnético acoplado com aquecimento elétrico (Tecnal[®]);
- Balança analítica, precisão 0,0001g (AG 200- Gehaka[®]);
- Bomba à vácuo (Quimis[®]);
- Calorímetro Exploratório Diferencial (DSC – 204- Netzsch[®]);
- Cronômetros;
- Cúpulas de permeabilidade (*Payne permeability cup*, Braive Instruments[®]);
- Espectrômetro de infravermelho (Bomem-MB-100-Michelson[®]);
- Estufa (Fanem[®]);
- Micrômetro, precisão 0,01 mm (2046 F- Mitutoyo[®]);
- Microscópio Eletrônico de Varredura (SS-550 SUPERSCAN- Shimadzu[®]);

- Placas de Teflon[®];
- Termobalança (TG- 50- Shimadzu[®]).

4.3 MÉTODOS

Os métodos utilizados são descritos nas seções seguintes.

4.3.1 Isolamento da Arabinoxilana

Os parâmetros ótimos de temperatura, concentração do Psyllium e pH da solução extrativa foram definidos por Craeyveld, Delcour e Courtin (2009) a fim de obter maior rendimento. Seguindo parâmetros propostos na referência, o Psyllium (0,5%) foi submetido à agitação em uma solução aquosa de NaOH (0,2 M) durante uma hora, sob aquecimento (50 °C).

Após solubilização e resfriamento, o polissacarídeo arabinosilana foi separado do resíduo por centrifugação. Em seguida procedeu-se filtração à vácuo do sobrenadante. A solução contendo a arabinosilana foi precipitada com adição de ácido acético (0,2 M) até a neutralização da solução, e então, formou-se um gel. O gel obtido foi lavado com excesso de água destilada durante 3 dias, retirando-se residuais solúveis, e então, foi congelado com nitrogênio líquido e liofilizado (SAGHIR et al., 2008).

O material seco foi pulverizado e acondicionado em frascos hermeticamente fechados e armazenado em dessecadores.

4.3.2 Preparação dos filmes isolados (*free films*)

O método utilizado para a preparação dos filmes é denominado *casting process*. Os filmes foram obtidos a partir de dispersões poliméricas de base aquosa preparadas em diferentes concentrações, variando-se a concentração do polimetacrilato Eudragit[®] FS 30 D e do polissacarídeo arabinosilana, permanecendo sempre a massa polimérica final de 4% (p/v). Admitiu-se como sendo o controle os filmes poliméricos que continham 100% do polímero sintético (100:00) e as outras proporções preparadas continham 5, 10 e 20% da arabinosilana sobre a massa polimérica total (denominadas respectivamente 95:05, 90:10 e 80:20).

Inicialmente a arabinosilana e uma parte da água destilada foram mantidas sob agitação e aquecimento (50 °C) por aproximadamente 15 horas até sua completa solubilização. A

dispersão contendo o polímero Eudragit[®] FS 30 D e o agente deslizante monoestearato de glicerila (previamente preparado em uma emulsão a 5% com polissorbato 80 de acordo com Ibekwe et al., 2006) foram deixadas sob agitação por um período de 30 min à 50 °C, posteriormente, a solução contendo a arabinosilana foi lentamente adicionada. Não houve necessidade de adição de plastificante devido à natureza flexível e à baixa temperatura mínima para formação de filme do polímero sintético (GAO et al., 2006; IBEKWE et al., 2006).

O processo de mistura foi realizado sob condições de vácuo a fim de evitar a incorporação de ar e a possível formação de bolhas nas películas. As diferentes associações foram amostradas no volume de 10 mL e vertidas sobre moldes de Teflon[®] devidamente nivelados, e finalmente mantidas em estufa a 50 °C +/- 2 °C por 24 h (AKGHARI et al., 2006), condições de tempo e temperatura ideais para a formação dos filmes (evaporação da água e coalescência do polímero). Transcorridas as 24 h os filmes foram cuidadosamente removidos dos moldes.

4.3.3 Avaliação Morfológica Macroscópica

A fim de excluir as películas que apresentaram rachaduras, bolhas de ar ou deformações que pudessem comprometer as análises posteriores efetuou-se avaliação morfológica macroscópica. Os filmes selecionados permaneceram em dessecadores até o momento dos experimentos.

4.3.4 Determinação da Espessura

A determinação da espessura dos filmes formados foi efetuada através do micrômetro Mitutoyo[®] em cinco pontos aleatórios das películas. Foram utilizadas 3 amostras para cada composição.

4.3.5 Determinação da hidratação (Índice de Intumescimento - Ii%)

Os filmes foram cortados em tamanhos próximos a 1,0 cm² com tesoura cirúrgica (modelo Profissional F/1) e colocados em estufa a 40 °C, por aproximadamente 24 h, até massa constante e perda total de umidade. Após este período, foram retirados da estufa e

mantidos em dessecadores durante a realização do experimento. Os filmes secos foram pesados ($\pm 0,0001$ g) em balança analítica, e imediatamente imersos em béquers em banho-maria à 37 °C (Figura 4), contendo Fluido de Simulação Gástrica (FSG), Fluido de Simulação Controle (FSControle) ou Fluido de Simulação Colônica (FSC). Os filmes permaneceram imersos por diferentes intervalos de tempo: 1, 2, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

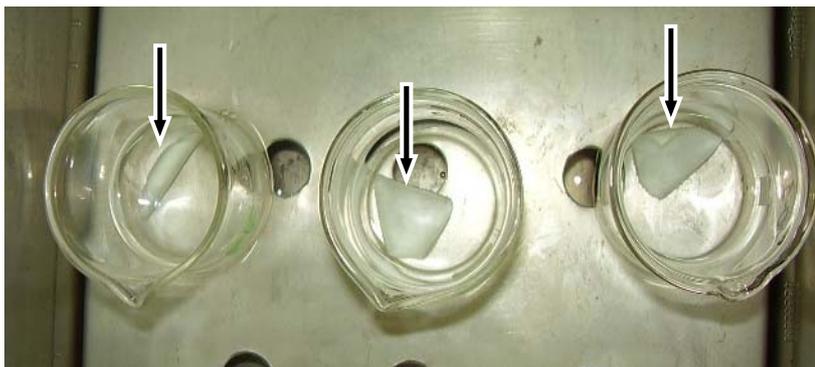


Figura 4 - Filmes imersos em béquer contendo FSG, FSControle ou FSC à 37 °C.

Em cada intervalo de tempo pré-estabelecido as amostras (em triplicata) foram removidas dos fluidos com auxílio de pinça e cuidadosamente enxugadas, entre duas folhas de papel filtro, a fim de retirar o excesso de fluido, sendo em seguida repesadas ($\pm 0,0001$ g). Os valores de $I_i\%$ foram avaliados em função do tempo utilizando-se a equação a seguir (Equação 1) (BLANCHON et. al., 1991):

$$I_i\% = \frac{(P_i - P_s) \cdot 100}{P_s} \quad (\text{Equação 1})$$

Onde **P_i** é o peso do filme após a imersão e **P_s** é o peso do filme seco.

4.3.6 Determinação da perda de massa

Fragmentos de filmes secos (1 cm²) foram pesados ($\pm 0,0001$ g) e submetidos à imersão por 180 minutos em FSG, FSControle e FSC e por 24 horas em FSC. Em cada intervalo de tempo pré-estabelecido os filmes foram retirados dos fluidos e colocados em estufa. Os filmes foram repesados ($\pm 0,0001$ g) diversas vezes até a obtenção de massa constante.

4.3.7 Determinação da permeabilidade (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 E 96-66.

Inicialmente, no interior de cada cúpula de permeabilidade (modelo *Payne permeability cup*, Bélgica) (Figura 5) foram colocados volumetricamente 10,0 mL de água destilada. Em seguida os filmes foram fixados às cúpulas individualmente.

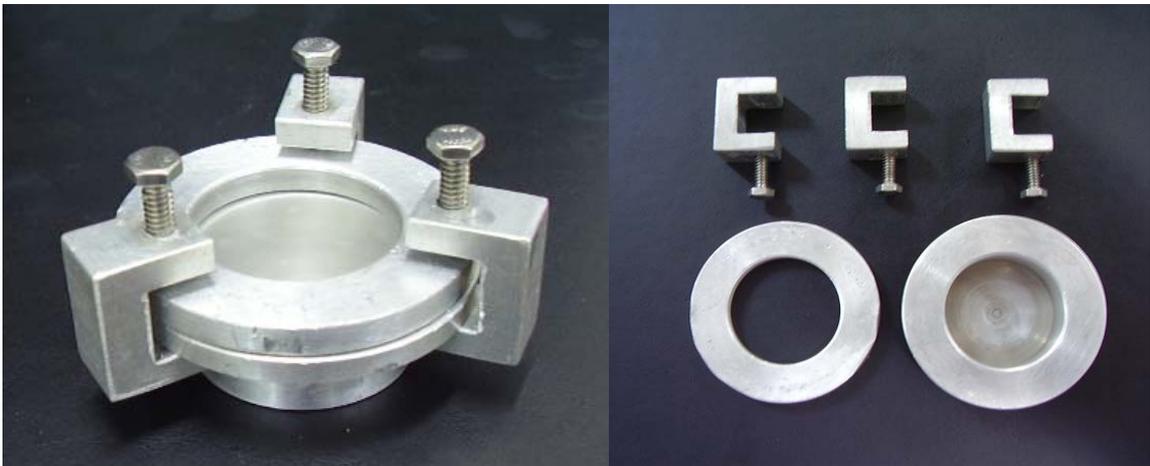


Figura 5 - Cúpula de permeabilidade (*Payne permeability cup*, Bélgica).

O conjunto (cúpula + 10 mL de água destilada + filme) foi pesado no tempo zero e armazenado em dessecador contendo sílica-gel. As cúpulas, em triplicata, para cada filme, foram pesadas ($\pm 0,0001$ g) nos intervalos de 0, 24, 48, 72, 96 e 120 h. A cada intervalo de tempo pré-estabelecido, a sílica-gel foi trocada por outra desidratada (50 °C/24 h). A diferença de massa das cúpulas em cada intervalo de tempo foi registrada e aplicada na equação abaixo (Equação 2) (VAN DEN MOOTER; SAMYN; KINGET, 1994):

$$TVA = \frac{g \cdot 24}{t \cdot a} \quad (\text{Equação 2})$$

Onde **g** é a perda de massa (em gramas), **t** é tempo (em horas) no qual ocorreu a perda de massa e **a** é a área do filme (0,001 m²).

4.3.8 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)

A fim de caracterizar o polímero sintético e o polissacarídeo e estabelecer as possíveis interações entre eles nas associações, efetuou-se análise por espectroscopia na região do infravermelho. No caso dos filmes, por transformada de Fourier - Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR) e para a arabinosilana, por pastilha de KBr. Para isto, foi utilizado Espectrofotômetro FTIR-BOMEM-100 Michelson[®].

4.3.9 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Para as análises de DSC, pequena quantidade da amostra (6 mg) foi aprisionada em cadinho de alumínio com tampa perfurada e submetidos a programa de aquecimento controlado. Os ensaios foram realizados em calorímetro exploratório diferencial marca Netzsch[®] modelo DSC – 204 em uma atmosfera de fluxo de nitrogênio gasoso de 10 mL/min. A faixa de temperatura foi de 0 – 500 °C à uma taxa de aquecimento de 10 °C por minuto. Antes disso, foi aplicado um tratamento térmico de 100 °C por 15 minutos objetivando a perda total da umidade.

4.3.10 Análise Termogravimétrica (TG)

Foram conduzidos experimentos para investigar a estabilidade térmica tanto do polímero sintético e do polissacarídeo puros quanto das diferentes associações candidatas, através do equipamento Netzsch[®] modelo TG-209. Foram utilizados aproximadamente 10 mg em uma atmosfera de fluxo de nitrogênio gasoso de 10 mL/min. A faixa de temperatura foi de 0 - 900 °C à uma taxa de aquecimento de 10 °C por minuto.

4.3.11 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As amostras dos filmes (controle e as diversas proporções), secos e após 180 minutos de imersão em FSG, FSControle e FSC foram congeladas com nitrogênio líquido e liofilizadas a -55 °C, visando preservar suas características morfológicas. Os filmes foram cobertos com uma fina camada de ouro e as micrografias das superfícies foram obtidas através do

Microscópio Eletrônico de Varredura, equipamento Shimadzu[®] modelo SS-550, operado em 10 kV.

4.3.12 **Análise Estatística**

As análises estatísticas, descritas em Montgomery (2001), foram realizadas para determinar se houve diferença significativa entre os níveis 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 para o fator composição do filme, considerando as respostas Ii%, TVA e espessura. O nível de significância dos testes foi considerado de 5%, isto é, $p < 0,05$.

Essas análises foram obtidas a partir do aplicativo Statistica[®] (versão 8.0). Os resultados referentes ao TVA foram avaliados utilizando-se análise de variância de um fator (composição do filme) e para o parâmetro espessura e Ii% dos filmes realizou-se análise fatorial. Para a espessura foram considerados os fatores composição do filme e pontos em cada filme onde foram medidas as espessuras. Para o Ii% foram considerados os fatores composição dos filmes e fluido de imersão. O teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar a diferença entre as médias, foi aplicado quando o teste “F” de Snedecor apresentou-se significativo.

Outros pesquisadores, que também trabalharam com filmes isolados, utilizaram mesma metodologia estatística (AKHGARI et al., 2006; BUNHAK et al., 2007a, 2007b; GHAFARI et al., 2007; OLIVEIRA; CAVALCANTI, 2007; SOUTO-MAIOR; REIS; PEDREIRO; CAVALCANTI, 2008; SOUTO-MAIOR; REIS; MUNIZ; CAVALCANTI, 2008; WEI et al., 2009).

5 **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados são descritos e discutidos nas seções seguintes.

5.1 ISOLAMENTO DA ARABINOXILANA

No processo de isolamento da arabinóxilana foi obtido um rendimento médio de 33,62%. O polissacarídeo foi isolado (Figura 6) e a partir das análises de TG e FTIR foi possível efetuar sua caracterização. Os dados de FTIR foram compatíveis com os encontrados na literatura (KAITH; KUMAR, 2008; SAGHIR et al., 2008) como será visto posteriormente

e o termograma da arabinosilana apresentou-se semelhante àquele proposto por Singh e colaboradores (2006) (Figura 7).



Figura 6 - Psyllium (a) e arabinosilana extraída (b) registrados em câmara de 7.0 Mpxels.

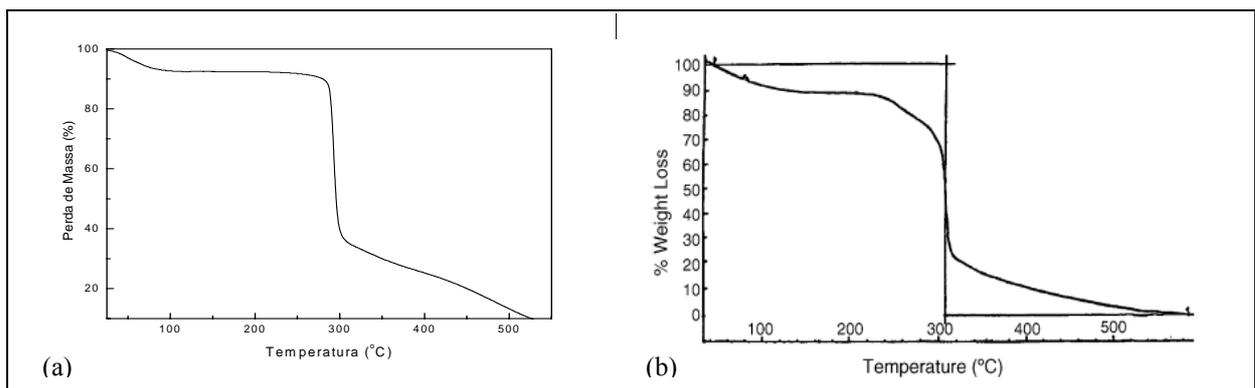


Figura 7 - TG da arabinosilana experimental (a) e TG da arabinosilana proposto por Singh et al. (2006) (b).

5.2 AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA MACROSCÓPICA

Os filmes produzidos devem possuir características morfológicas que proporcionem reprodutibilidade dos ensaios experimentais.

A partir da análise macroscópica, foi possível observar que tanto o filme controle quanto as diferentes combinações não apresentaram rachaduras nem bolhas de ar. Entretanto, o aumento da concentração do polissacarídeo fez diminuir a transparência e a flexibilidade dos filmes.

5.3 DETERMINAÇÃO DA ESPESSURA

Por meio da análise fatorial observou-se que não houve interação entre os fatores composição do filme e pontos em cada filme onde foram medidas as espessuras ($p = 0,282$). Logo, os fatores foram avaliados separadamente e verificou-se que não houve diferença significativa para cada um deles, sendo o valor de p -nível 0,052 e 0,142 respectivamente. A partir desses resultados conclui-se que não houve diferenças com relação à espessura entre as diferentes composições e ainda que o nivelamento das placas de Teflon[®] foi feito adequadamente. Na Tabela 1 estão apresentadas as médias e os desvios padrão das espessuras dos filmes.

Tabela 1 - Médias e desvios padrão (\pm) das espessuras dos filmes.

	Média	Desvio Padrão
100:00	0,108	0,001
95:05	0,115	0,009
90:10	0,111	0,009
80:20	0,105	0,007

5.4 DETERMINAÇÃO DA HIDRATAÇÃO ($I_i\%$)

Importante pré-requisito no desenvolvimento de novos materiais com potencial colo-específico, envolvendo polissacarídeos naturais ou modificados, é a habilidade em se hidratar; este intumescimento deverá criar barreira de difusão na superfície da futura forma farmacêutica durante sua passagem pelo TGI. Essa camada hidratada do polímero permitirá o ataque específico pelo ecossistema colônico, levando à degradação da camada de proteção e conseqüentemente à liberação do fármaco no sítio-alvo (SINHA; KUMRIA, 2001). O intumescimento constitui característica imprescindível aos sistemas colo-específicos (MULHBACHER et al., 2004; VAN DEN MOOTER; SAMYN, KINGET, 1994;), todavia deve haver preocupação com relação à integridade do material e o risco da prematuridade de liberação do fármaco.

De acordo com a Figura 8, 10 e 11 e com as Tabelas 2, 3 e 4 é possível observar que a hidratação ($I_i\%$) das amostras dos filmes isolados aumentou com a adição da arabinóxilana.

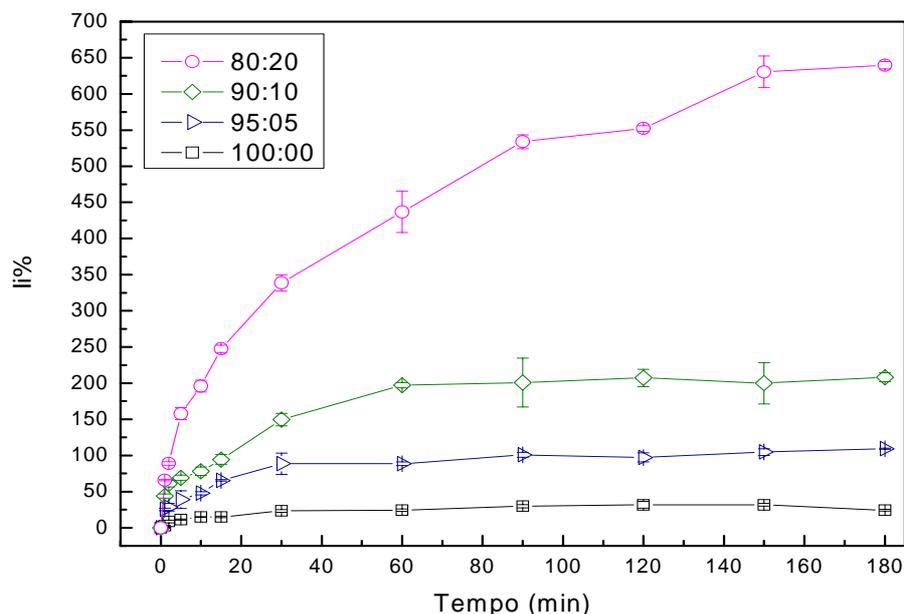


Figura 8 - Perfil de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit® FS 30 D:arabinoxilana) em FSG à 37 °C.

Tabela 2 - Médias e desvios padrão (\pm) de Ii% dos filmes em FSG 37 °C.

	100:00	95:05	90:10	80:20
1 minuto	2,52 \pm 1,87	25,28 \pm 2,95	43,83 \pm 4,83	65,92 \pm 2,02
2 minutos	8,56 \pm 2,88	28,25 \pm 9,26	61,04 \pm 8,14	88,84 \pm 4,11
5 minutos	11,18 \pm 1,16	38,00 \pm 20,85	72,45 \pm 1,37	157,82 \pm 14,48
10 minutos	15,04 \pm 0,72	47,68 \pm 3,78	78,08 \pm 10,07	195,75 \pm 14,07
15 minutos	15,05 \pm 1,81	65,41 \pm 1,64	96,71 \pm 7,42	247,40 \pm 8,85
30 minutos	23,27 \pm 3,08	88,47 \pm 25,11	149,64 \pm 14,73	338,52 \pm 19,08
60 minutos	24,25 \pm 2,55	88,42 \pm 4,33	197,15 \pm 6,04	436,96 \pm 49,86
90 minutos	29,78 \pm 3,88	100,75 \pm 5,92	200,78 \pm 58,75	533,89 \pm 16,41
120 minutos	31,74 \pm 7,77	97,19 \pm 10,77	207,15 \pm 20,74	552,15 \pm 6,48
150 minutos	31,68 \pm 3,25	104,67 \pm 8,16	199,87 \pm 49,82	630,57 \pm 37,46
180 minutos	24,12 \pm 2,26	109,27 \pm 1,22	208,14 \pm 10,45	639,59 \pm 8,55

Os filmes controle (100:00) e os filmes das proporções 95:05 e 90:10 tiveram, em FSG, um crescente Ii% até 60 minutos, após este tempo de imersão, passaram a apresentar valores de intumescimento estáveis. Por outro lado, os filmes de proporção 80:20 tiveram o mais elevado grau de hidratação, apresentando média de 639% de aumento do seu peso inicial quando imersos por 180 minutos (Figura 9). Estes resultados motivaram a exclusão desta última associação (80:20) dos ensaios de Ii% em FSControl e FSC, ensaios de perda de

massa e MEV. Como visto, a hidratação é uma característica importante ao acesso das enzimas ao polissacarídeo, mas nesse caso considerou-se o alto risco de liberação prematura que esta película (associação) poderá apresentar quando aplicada no revestimento de sólidos orais para liberação colônica.



Figura 9 - Imagem do filme 80:20, seco (a) e intumescido (b) após imersão por 180 minutos em FSG.

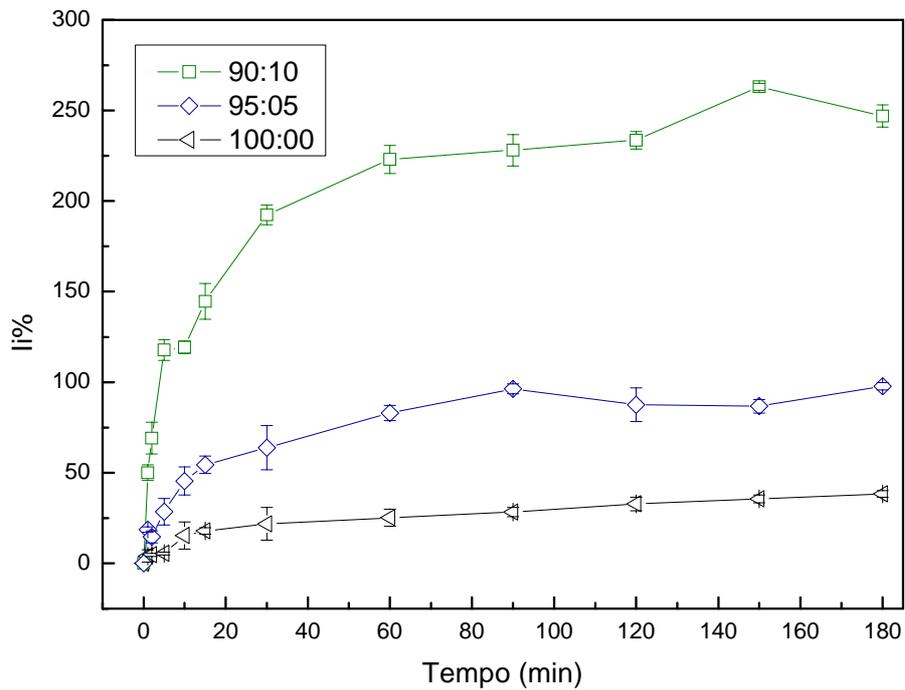


Figura 10 - Perfil de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit® FS 30 D:arabinoxilana) em FSControlé à 37 °C.

Tabela 3 - Médias e desvios padrão (\pm) de li% dos filmes em FSControle à 37 °C.

	100:00	95:05	90:10
1 minuto	4,03 \pm 5,90	18,54 \pm 2,52	49,98 \pm 7,43
2 minutos	4,69 \pm 1,425	14,55 \pm 5,64	69,09 \pm 15,14
5 minutos	5,36 \pm 1,30	28,42 \pm 12,64	117,72 \pm 9,95
10 minutos	15,28 \pm 12,91	45,45 \pm 13,41	119,29 \pm 6,08
15 minutos	17,82 \pm 3,21	54,39 \pm 8,45	144,66 \pm 17,06
30 minutos	21,77 \pm 15,71	63,81 \pm 21,07	192,39 \pm 9,44
60 minutos	25,11 \pm 8,16	83,03 \pm 7,26	222,96 \pm 13,38
90 minutos	28,29 \pm 4,46	96,33 \pm 4,74	228,10 \pm 14,97
120 minutos	32,75 \pm 6,50	87,47 \pm 16,08	233,54 \pm 8,36
150 minutos	35,60 \pm 3,73	86,71 \pm 6,57	263,09 \pm 3,24
180 minutos	38,25 \pm 3,15	97,72 \pm 3,53	247,00 \pm 10,71

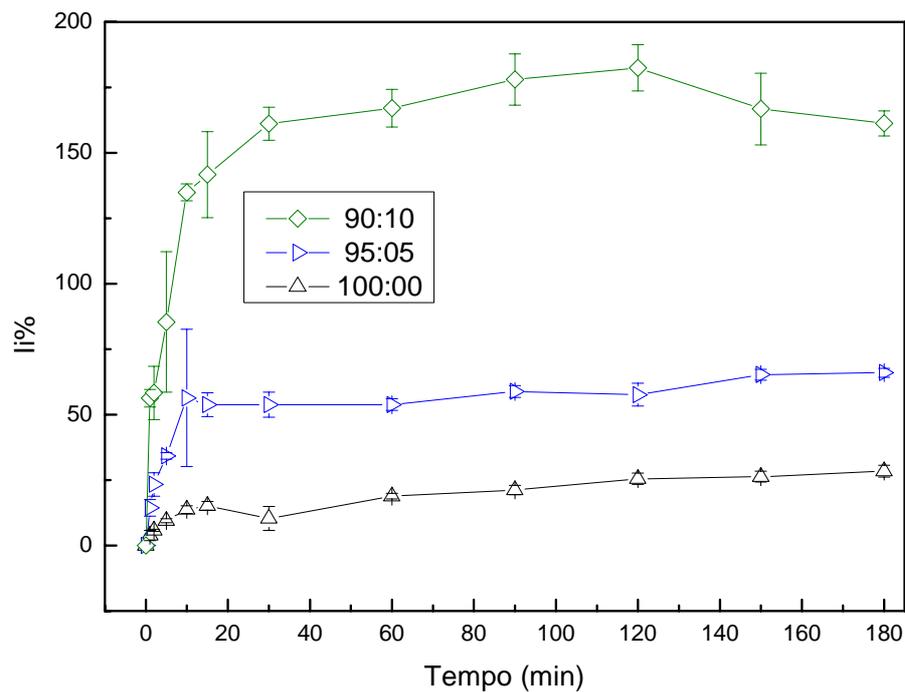


Figura 11 - Perfil de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit® FS 30 D:arabinosilana) em FSC à 37 °C.

Tabela 4 - Médias e desvios padrão (\pm) de Ii% dos filmes em FSC à 37 °C.

	100:00	95:05	90:10
1 minuto	3,87 \pm 3,36	14,39 \pm 5,37	56,25 \pm 5,77
2 minutos	5,77 \pm 0,67	23,33 \pm 7,75	58,28 \pm 17,61
5 minutos	9,47 \pm 1,37	34,24 \pm 2,22	85,40 \pm 46,52
10 minutos	13,72 \pm 2,50	44,32 \pm 7,95	134,89 \pm 5,54
15 minutos	15,14 \pm 2,89	53,42 \pm 9,24	141,66 \pm 28,44
30 minutos	16,37 \pm 3,95	53,52 \pm 8,04	161,12 \pm 10,99
60 minutos	18,84 \pm 1,90	53,82 \pm 3,80	167,00 \pm 12,44
90 minutos	21,22 \pm 3,10	58,86 \pm 3,93	177,98 \pm 17,01
120 minutos	25,52 \pm 3,69	57,63 \pm 7,62	182,44 \pm 15,32
150 minutos	26,30 \pm 3,54	65,23 \pm 3,55	166,74 \pm 23,72
180 minutos	28,41 \pm 3,88	66,00 \pm 2,93	161,24 \pm 8,30

Ao analisar a hidratação dos filmes em cada meio de simulação separadamente têm-se que os filmes 100:00, 95:05 e 90:10 apresentaram Ii% significativamente diferentes entre si ($p < 0,05$).

Resultados semelhantes foram encontrados por Akghari e colaboradores (2006) quando avaliaram a adição da inulina aos diferentes tipos de Eudragit[®], por Cavalcanti e colaboradores (2002) quando trabalharam com inulina e galactomanana em filmes polimetacrílicos, por Oliveira e Cavalcanti (2007) envolvendo Eudragit[®] RS 30 D e α -GOS e por Wei et al. (2009) em ensaios com quitosana e Koliccoat[®] SR 30 D. Todos esses autores comprovaram o aumento da hidratação gerado pela adição dos oligo ou polissacarídeos devido às suas características higroscópicas.

A Figura 12 mostra a comparação dos perfis de hidratação dos filmes variando-se o pH do meio: 1,2 (FSG) e 5,0 (FSControle).

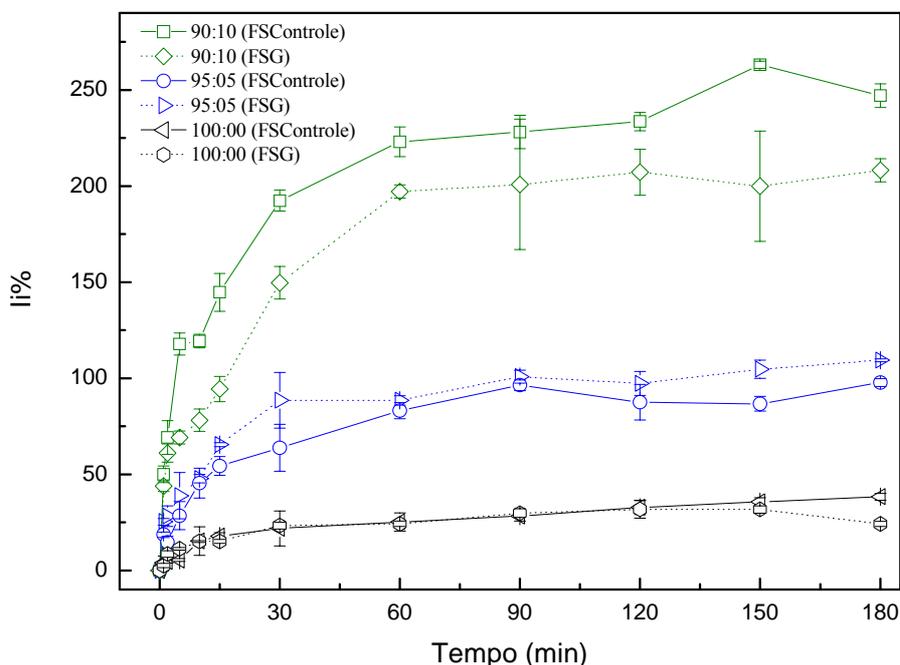


Figura 12 - Comparação dos perfis de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit® FS 30 D:arabinosilana) em FSG e FSControle à 37 °C.

A literatura menciona que o aumento do pH pode aumentar a hidratação de polímeros aniônicos (Mulhbacher et al., 2004). O Eudragit® FS 30 D, por ser um polímero entérico, solubiliza-se a partir de pH 7 (EVONIK INDUSTRIES, 2009). Essa informação pode ser comprovada ao comparar os filmes 100:00 em FSG e em FSControle visto que não houve diferenças significativas ($p > 0,05$) com relação ao Ii%. Situação semelhante ocorreu para os filmes 95:05. No entanto, para os filmes que continham a arabinosilana na proporção de 10%, houve um aumento significativo ($p > 0,05$) do Ii% em FSControle quando comparados ao FSG. Isto porque a arabinosilana é um polissacarídeo aniônico e possui grupamentos carboxílicos que podem se ionizar com o aumento do pH. A ionização parcial desses grupamentos contribui para o aumento da hidrofiliabilidade do filme, conseqüentemente, maior hidratação.

Neste caso, a pH-responsividade gerada pelo polissacarídeo agrega valor ao material formado visto que ocorre em valores de pH menores do que a ionização do polímero Eudragit® FS 30 D. Essa característica potencializa as perspectivas de maior eficácia do

material obtido, especialmente interessante para tratamento de pacientes portadores de patologias inflamatórias que acidificam o pH intestinal.

A Figura 13 apresenta os valores dos índices de intumescimento dos filmes submetidos à imersão em FSC (presença de 4 % enzima Pectinex[®] 3X-L) e FSControle.

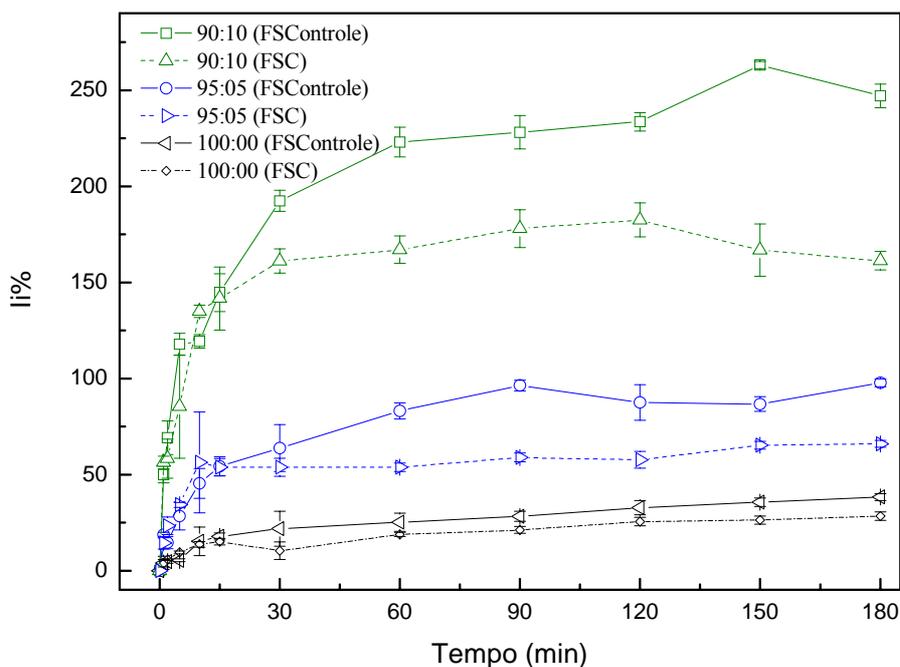


Figura 13 - Comparação dos perfis de hidratação dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 (Eudragit[®] FS 30 D:arabinóxilana) em FSControle e FSC à 37 °C.

Os Ii% dos filmes imersos em FSControle foram comparados aos Ii% dos filmes imersos em FSC. Os filmes 100:00 não apresentaram diferenças significativas, entretanto o valor de “p-nível” foi menor que 0,05 para as proporções 95:05 e 90:10, após os 30 primeiros minutos de imersão. Akghari e colaboradores (2006) também obtiveram diminuição da hidratação dos filmes de Eudragit[®] FS 30 D contendo inulina (80:20 e 70:30) em FSC quando comparada à hidratação em FSI. Os autores explicam que essa diminuição pode ser devido à ionização parcial dos grupamentos carboxílicos presentes no Eudragit[®] FS 30 D e consequentemente a migração da inulina para o meio.

No presente trabalho pode-se inferir que as cargas geradas no Eudragit[®] FS 30 D e na arabinóxilana, frente à variação de pH, poderia estar causando a repulsão eletrostática intramolecular entre os polímeros. Essa repulsão seria responsável pela migração dos

polissacarídeos degradados enzimaticamente do filme para o fluido. Devido a isto, menores taxas de li% foram registradas para os filmes que continham o polissacarídeo. Estes resultados são ratificados com os ensaios de perda de massa.

5.5 DETERMINAÇÃO DA PERDA DE MASSA

As perdas de massa dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10, após 3 horas em FSG (pH 1,2), FSControle (pH 5,0) e FSC (pH 5,0 e adição da Pectinex[®] 3X-L) e após 24 horas em FSC, estão apresentadas na Figura 14.

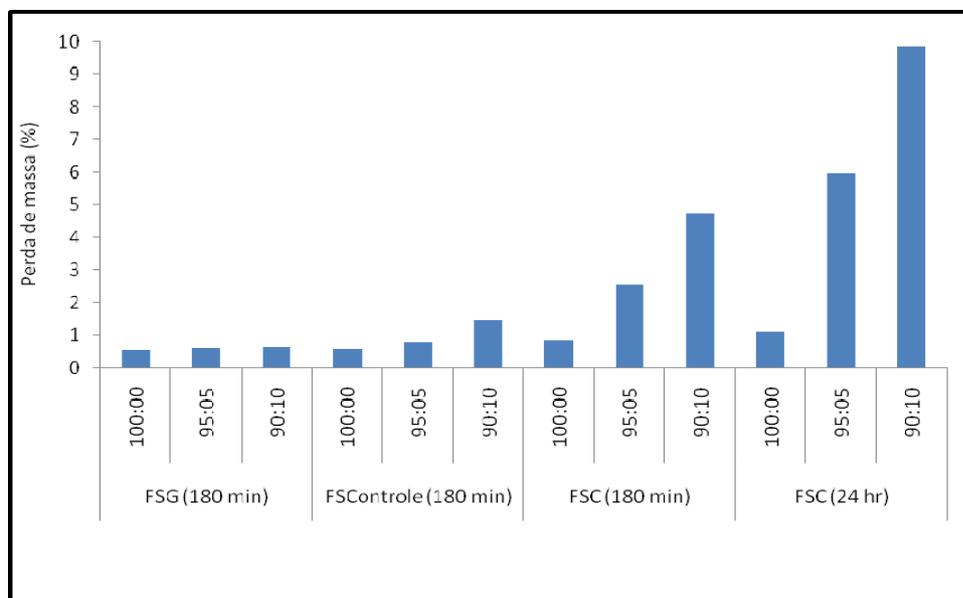


Figura 14 - Perda de massa dos filmes 100:00, 95:05 e 90:10 após imersão em FSG, FSControle e FSC à 37 °C.

A análise dos dados demonstra perda mínima de massa nas 3 proporções de filmes em FSG e FSControle. Todavia, ao adicionar a enzima Pectinex[®] 3X-L (FSC) nota-se que a perda de massa neste meio de imersão está diretamente relacionada com a concentração da arabinoxilana nos filmes. Isto porque, misturas de diferentes tipos de enzimas, a exemplo da Pectinex[®] 3X-L (pectina transeliminase, poligalacturonase, pectinesterase, hemicelulase, arabinofuranosidase e xilanase), podem solubilizar e despolimerizar as arabinoxilanas provenientes do Psyllium (CRAEYVELD, DELCOUR; COURTIN, 2009). Observa-se que, ao final de 24 horas, têm-se a perda total do polissacarídeo.

5.6 DETERMINAÇÃO DA PERMEABILIDADE (TVA)

O estudo de TVA gera informações valiosas relacionadas à proteção contra a umidade das formas farmacêuticas revestidas durante o armazenamento (AKGHARI et al., 2006; VAN DEN MOOTER; SAMYN; KINGET, 1994). Além disso, um material candidato ao revestimento de sistemas reservatórios deve ser pouco permeável de maneira a evitar ceder o princípio ativo precocemente ao meio.

A determinação do TVA usando amostras dos filmes isolados das diferentes composições permitiu avaliar a diferença no grau de permeabilidade diante da alteração da concentração dos constituintes do filme, o Eudragit® FS 30 D e a arabinosilana.

Ao observar a Figura 15 e Tabela 5 nota-se que os filmes com maiores proporções do polissacarídeo tiveram suas taxas de TVA significativamente maiores.

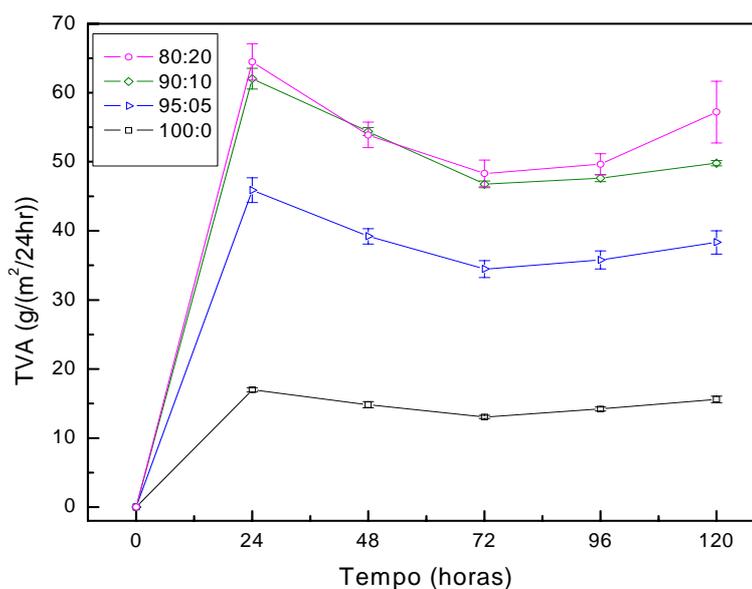


Figura 15 - Permeabilidade dos filmes 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 (Eudragit® FS30 D: arabinosilana).

Tabela 5 - Médias e desvios padrão (\pm) do peso das cúpulas de permeabilidade.

	100:00	95:05	90:10	80:20
24 horas	169,76 \pm 5,26	458,96 \pm 31,11	620,43 \pm 26,05	644,56 \pm 45,71
48 horas	158,93 \pm 5,47	425,51 \pm 23,27	582,21 \pm 17,82	591,73 \pm 38,84
72 horas	149,44 \pm 5,02	425,51 \pm 23,27	543,97 \pm 14,43	555,52 \pm 36,91
96 horas	147,57 \pm 5,01	388,39 \pm 22,14	527,10 \pm 12,45	540,75 \pm 34,13
120 horas	149,26 \pm 5,64	387,38 \pm 23,53	521,27 \pm 10,67	547,00 \pm 39,75

Quando produziram filmes isolados contendo polissacarídeos, Akghari et al. (2006), Cavalcanti e colaboradores (2002) e Wei e colaboradores (2009), obtiveram resultados semelhantes para as análises de TVA. Isso é explicado, pois o aumento da natureza hidrofílica, gerada pela adição da arabinoxilana, facilita a permeação ao vapor d'água (WEI et al., 2009).

A análise estatística gerou “p-nível” menor que 0,05 e, pelo teste de Tukey, têm-se que as proporções 90:10 e 80:20 não apresentaram diferenças significativas entre si e tiveram os maiores valores médios de TVA, seguidas da proporção 95:05 e, por último, dos filmes 100:00.

5.7 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

O objetivo desta análise foi verificar a existência de possíveis interações intermoleculares como, por exemplo, entre as hidroxilas da arabinoxilana e as carbonilas do Eudragit® FS 30 D.

Os espectros experimentais dos filmes 100:00, 95:05, 90:10, 80:20 e da arabinoxilana estão apresentados na Figura 16. Para comparação, foram utilizados espectros encontrados na literatura.

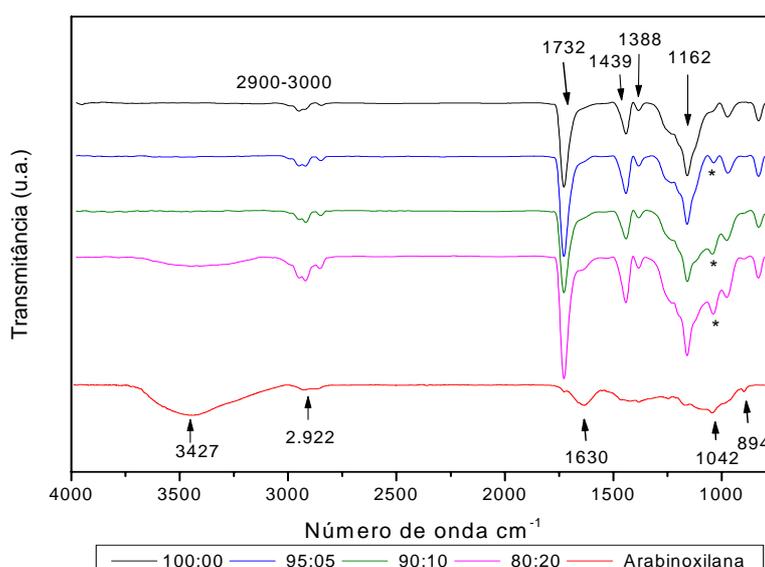


Figura 16 - FTIR dos filmes 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 (Eudragit® FS 30 D:arabinoxilana) e arabinoxilana pura.

Observa-se que as composições apresentaram espectros semelhantes ao filme 100:00 devido ao fato do Eudragit® FS 30 D estar em maior concentração (95, 90 e 80%) do que o polissacarídeo arabinosilana.

Nas três composições observou-se um pico característico da arabinosilana em 1042 cm^{-1} (destacado com * na Figura 16) correspondente a regiões de deformação axial simétrica de C-O e C-O-C (KAITH; KUMAR, 2008; SAGHIR et al., 2008).

Para a arabinosilana observa-se uma banda em 3427 cm^{-1} atribuída à vibrações de deformação axial de O-H presentes em grande quantidade em sua estrutura química. Dados semelhantes foram encontrados por Kaith e Kumar (2008) e Saghir e colaboradores (2008). Essa banda também aparece, menos intensa, nos filmes 80:20.

O espectro da arabinosilana exibiu ainda bandas de absorção em 2922 cm^{-1} correspondente à estiramento assimétrico de C-H, em 1630 cm^{-1} atribuída à H_2O absorvida e em 894 cm^{-1} referente aos anéis de piranose. Os dados são compatíveis com os encontrados por Kaith e Kumar (2008) e Saghir e colaboradores (2008). A banda 1630 cm^{-1} não apareceu em nenhuma das composições devido às baixas concentrações da arabinosilana e consequentemente menor teor de umidade, a banda 2922 cm^{-1} está presente nos polímeros puros e, portanto ocorre sobreposição nas composições.

O espectro do Eudragit® FS 30 D apresentou bandas nas regiões de $2900\text{-}3000\text{ cm}^{-1}$, em 1439 cm^{-1} e em 1388 cm^{-1} correspondente à vibração de C-H, em 1732 cm^{-1} atribuída à vibrações de C=O de grupos carboxílicos esterificados e em 1162 cm^{-1} referente à vibrações de ésteres. Os dados são compatíveis com as especificações do produto (EVONIK INDUSTRIES, 2009).

Para todas as composições não houve deslocamento das bandas para regiões de maior ou menor número de onda quando comparadas aos polímeros puros, o que sugere que esta análise não detectou interações intermoleculares entre tais compostos.

5.8 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL

Uma análise de calorimetria exploratória diferencial permite medir a variação de entalpia de uma amostra em função da temperatura ou do tempo (HAINES; WILBURN, 1995). Esta técnica pode ser usada no estudo de compatibilidade de blendas poliméricas, através da determinação das temperaturas de transição vítrea (T_g) e de calor de fusão.

As curvas de DSC do filme 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 estão apresentadas na Figura 17.

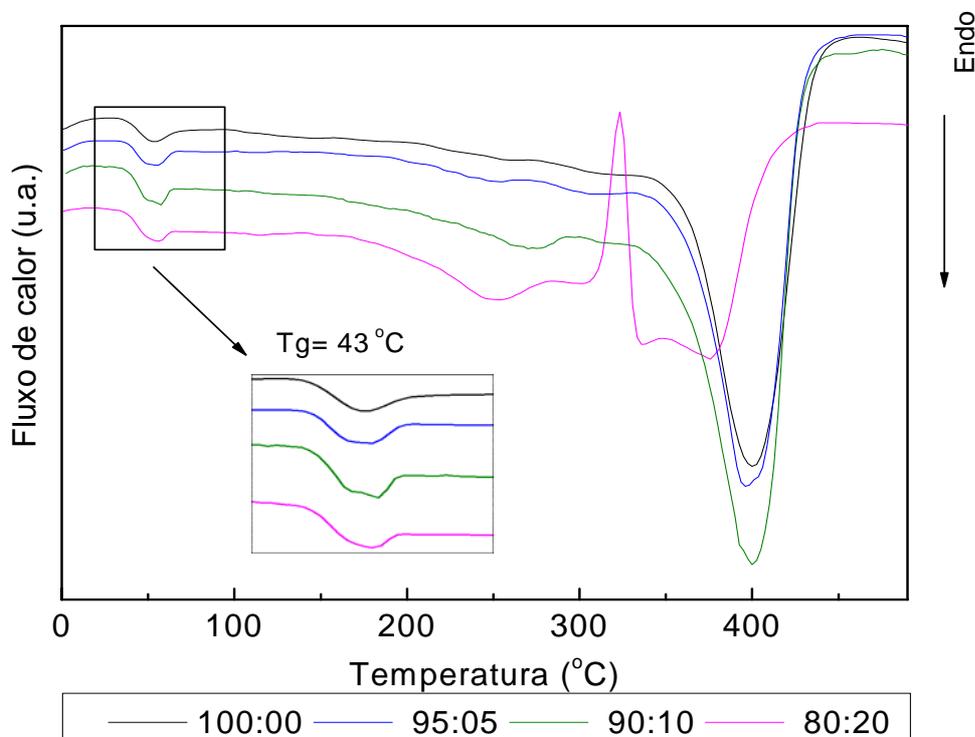


Figura 17 - DSC dos filmes dos filmes 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 (Eudragit[®] FS 30 D:arabinoxilana).

Observa-se que os filmes 95:05 e 90:10 apresentaram comportamento semelhante ao filme 100:00 cujas temperaturas de degradação ficaram em torno de 400 °C, demonstradas em picos endotérmicos.

A temperatura de transição vítrea (T_g) é aquela na qual o coeficiente de expansão térmica da amostra aumenta, uma vez que as cadeias das regiões amorfas do polímero adquirem um aumento na liberdade de movimento (HAINES; WILBURN, 1995).

Aplicando-se a derivada no termograma, obteve-se o ponto médio da T_g dos filmes. Todos os filmes apresentaram T_g de 43 °C, temperatura próxima a 48 °C, fornecido nas especificações do fabricante do polímero (EVONIK INDUSTRIES, 2009). Essa variação pode ser devido à diferenças nos equipamentos e condições de análise como por exemplo a taxa de aquecimento (HAINES; WILBURN, 1995). É importante destacar que baixos valores de T_g beneficiam a formação do filme (WEI et al., 2009).

A arabinoxilana pura apresentou um pico exotérmico bastante pronunciado em 306 °C indicando a degradação do material. A composição 80:20, ou seja, aquela com a maior concentração deste polissacarídeo, apresentou um comportamento diferente das demais

proporções. Nota-se um pequeno pico exotérmico em 323 °C relacionado à degradação da arabinosilana (Figura 18).

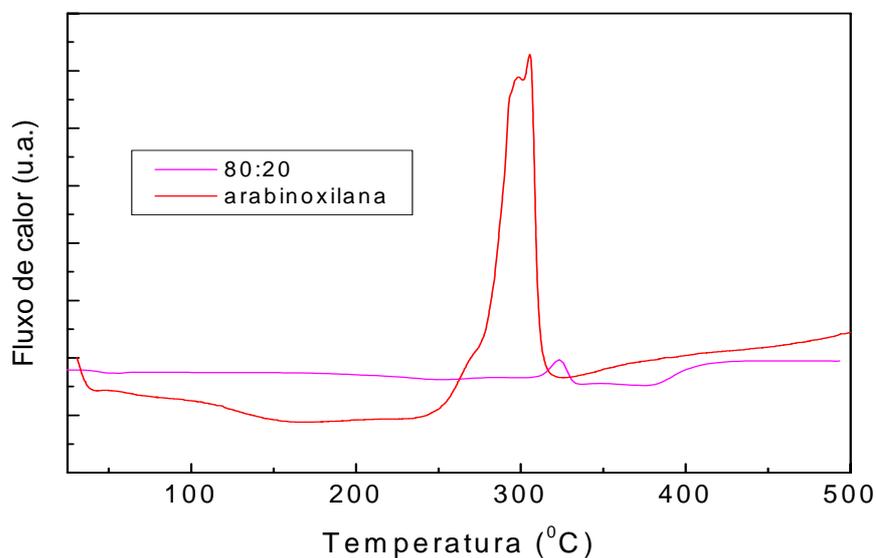


Figura 18 - DSC do filme 80:20 (Eudragit[®] FS 30 D:arabinosilana) e arabinosilana pura.

5.9 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

A TG é uma técnica simples que permite medir a variação de massa de uma amostra em função da temperatura ou do tempo e é utilizada para caracterizar a decomposição e estabilidade térmica dos materiais (HAINES, 1995).

Uma vez que os perfis de decomposição de alguns polímeros são característicos, algumas blendas poliméricas podem ser analisadas por TG (HAINES, 1995).

As curvas da TG dos filmes 100:00, 95:05, 90:10, 80:20 e a arabinosilana estão apresentadas na Figura 19.

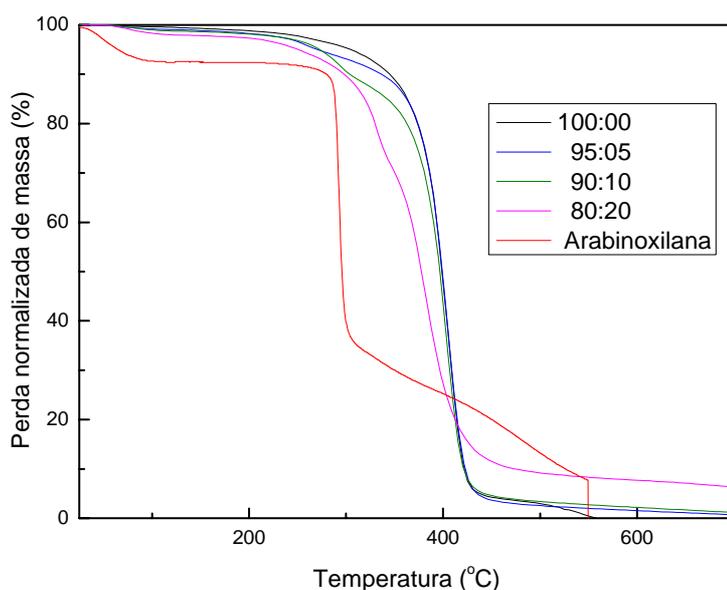


Figura 19 - TG dos filmes dos filmes 100:00, 95:05, 90:10 e 80:20 (Eudragit® FS 30 D:arabinoxilana) e arabinoxilana pura.

A perda de massa, da temperatura ambiente até aproximadamente 100 °C, é referente à perda de umidade observada em maior proporção para a arabinoxilana; entre as temperaturas 240 a 445 °C ocorre a maior perda de massa, sendo esta a etapa principal de pirólise das amostras.

A influência da incorporação da arabinoxilana nos filmes de Eudragit® FS 30 D pôde ser observada pela diminuição da estabilidade térmica que se acentua com o aumento da concentração da arabinoxilana.

5.10 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

As micrografias (apresentadas com aumento de 1000 vezes) forneceram imagens detalhadas das superfícies dos filmes. Ao observar os filmes secos (Figuras 20a, 21a, 22a) é possível evidenciar que houve aumento da rugosidade da superfície dos filmes formados, sendo esta influenciada pela concentração da arabinoxilana adicionada. As micrografias dos filmes 100:00, após imersão em FSG, mostrou apenas rachaduras (Figura 20b) e após imersão em FSControle e FSC ocorreu, aparentemente, a deposição de algum constituinte dos fluidos nas superfícies dos mesmos (Figuras 20c, 20d).

Todavia, após imersão em FSG os filmes que continham o polissacarídeo apresentaram desarranjo superficial, ficando mais acentuado conforme o aumento da concentração da

arabinosilana (Figuras 21b e 22b). Este fenômeno pode ser explicado pelo fato deste polissacarídeo ser hidrossolúvel e possuir inúmeros grupamentos hidroxílicos desencadeando ligações de hidrogênio com as moléculas de H₂O do meio

Após imersão em FSControle dos filmes 95:05 e 90:10 (Figuras 21c e 22c), foram observados desarranjo superficial possivelmente gerado pela hidroflicidade da arabinosilana, aliado à presença em sua estrutura química de grupamentos carboxílicos ionizáveis em faixas de pH 5,0.

Para os filmes 95:05 e 90:10 imersos em FSC (Figuras 21d e 22d) observa-se a formação de profundo desarranjo da malha polimérica. Neste caso podemos afirmar que houve elevada cedência do polissacarídeo para o meio (confirmada pelos ensaios de perda de massa), possivelmente gerada pela ionização dos grupamentos químicos somada à degradação enzimática sofrida.

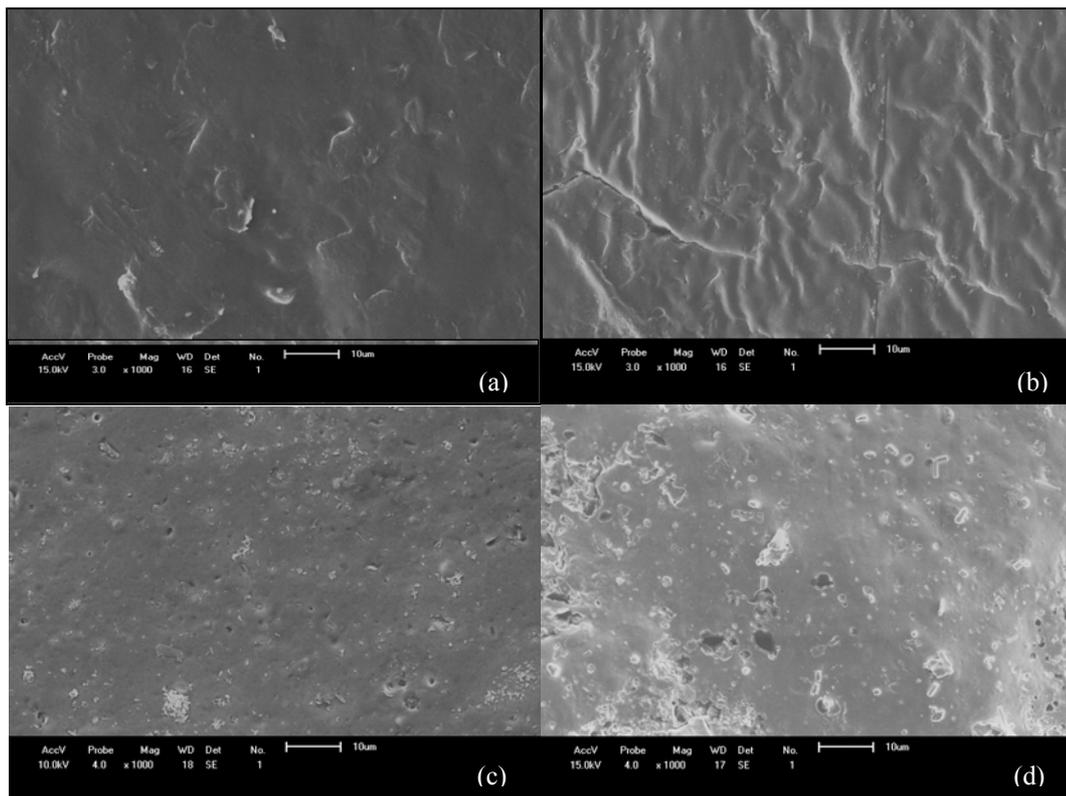


Figura 20 - MEV do filme 100:00 seco (a), após 180 min imerso em FSG (b), FSControl (c) e FSC (d).

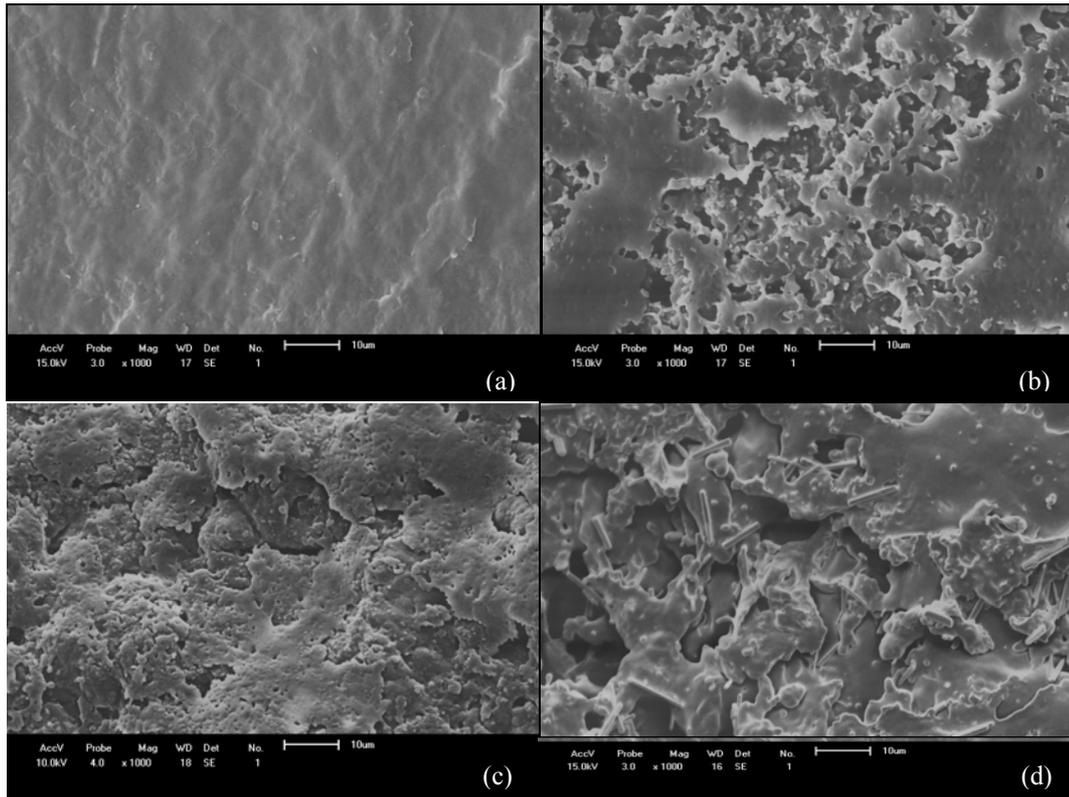


Figura 21 - MEV do filme 95:05 seco (a), após 180 min imerso em FSG (b), FSCcontrol (c) e FSC (d).

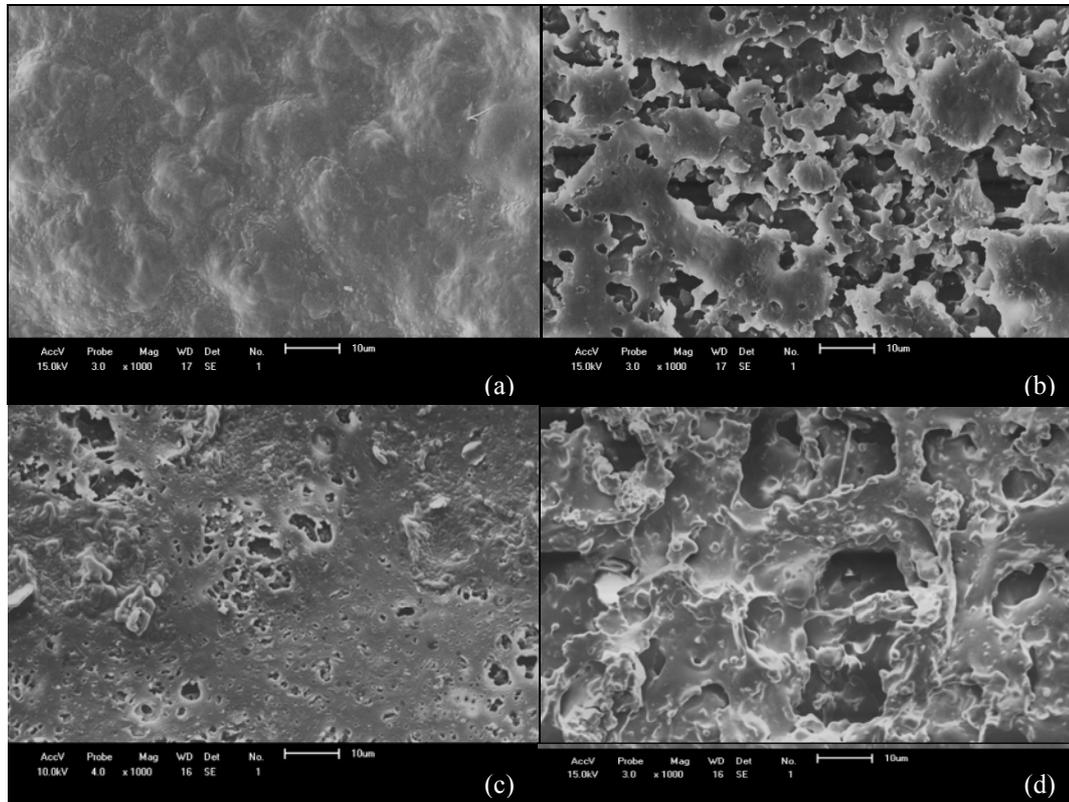


Figura 22 - MEV do filme 90:10 seco (a), após 180 min imerso em FSG (b), FSCControl (c) e FSC (d).

6 CONCLUSÕES

Este trabalho mostrou que é possível produzir filmes de Eudragit® FS 30 D e incorporar a arabinosilana, proveniente do Psyllium, através do método de “casting process”.

Os filmes apresentaram boas propriedades morfológicas e são fortes candidatos ao revestimento de sistemas reservatórios destinados à liberação modificada colo-específica.

Este argumento está alicerçado na presença da arabinosilana incorporada que é resistente à degradação por enzimas digestivas e demonstrou vulnerabilidade ao ataque por enzimas colônicas. Mas, por ser hidrossolúvel e não possuir propriedades filmogênicas foi associada ao Eudragit® FS 30 D, permitindo obtenção de películas capazes de suportar a condição ácida (simulação gástrica) e com potencial liberação colo-específica.

Ao usufruir do sinergismo entre as duas estratégias (pH e enzimo-dependentes) espera-se superar as limitações dos polímeros individualmente, gerando otimização da especificidade para liberação dos conteúdos das formas farmacêuticas, e garantir a alta reprodutibilidade desses sistemas minimizando possíveis interferências interindividuais, alimentares e patológicas.

Os ensaios de Ii% (em FSG, FSControle e FSC) e TVA apresentaram um acréscimo nos seus valores dependentes da concentração da arabinosilana nos filmes (100:00 < 95:05 < 90:10 < 80:20).

Os ensaios de hidratação evidenciaram que a arabinosilana, na concentração de 10%, apresentou perfil pH-responsivo em faixas de pH 5,0 o que valoriza o material proposto. Os valores observados quanto ao Ii% em FSC quando comparados ao FSControle demonstraram que houve migração do polissacarídeo aprisionado na malha polimérica, esses resultados foram confirmados pelos ensaios de perda de massa.

A apreciação do FTIR mostrou que não houve deslocamento das bandas, portanto a técnica não detectou interações químicas. Conclui-se que a blenda polimérica é formada por uma mistura física e que os materiais são compatíveis.

As curvas de DSC apontaram Tg de 43 °C para todos os filmes. Observou-se, também, diminuição da estabilidade térmica dos filmes gerada pelo aumento do polissacarídeo. Essa instabilidade não trará prejuízos às formulações revestidas com o material testado, pois ocorreu em altas faixas de temperaturas.

As micrografias apontaram desarranjo superficial nos filmes 95:05 e 90:10 após imersão em FSG e FSControle. Além disso, após imersão em FSC, é possível observar a formação de

desarranjo mais profundos. Neste caso, as imagens atreladas aos resultados de perda de massa sugerem que houve migração da arabinosilana dos filmes para o meio.

Estudos *in vitro* ainda são necessários, como por exemplo, a verificação das propriedades mecânicas dos filmes isolados e a aplicação desse material no processo de revestimento em sólidos orais (péletes ou comprimidos) com posterior teste de dissolução.

Dentre as composições testadas destacaram-se a 90:10 e a 95:05 como sendo aquelas com maior potencial. Entretanto, alta hidrofobicidade da arabinosilana sugere continuidade do nosso estudo, desta vez, focado na modificação química deste polissacarídeo, na expectativa em resguardar a sua biodegradabilidade aumentando ainda mais o espectro de aplicação desse novo material polimérico.

REFERÊNCIAS

AKHGARI, A.; FARAHMAND, F.; GAREKANIA, H. A.; SADEGHIA, F.; VANDAMME, T. F. Permeability and swelling studies on free films containing inulin in combination with different polymethacrylates aimed for colonic drug delivery. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 28, no. 4, p. 307-314, 2006.

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Dosage Form Design: biopharmaceutical and pharmacokinetic considerations. In: _____. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. cap. 5, p. 165.

BLANCHON, S.; COUARRAZE, G.; RIEG-FALSON, F.; COHEN, G.; PUISIEUX, F. Permeability of progesterone and a synthetic progestin through methacrylic films. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 72, p. 1-10, 1991.

BOTT, C.; RUDOLPH, M. W.; SCHNEIDER, A. R. J.; SCHIRRMACHER, S.; SKALSKY, B.; PETEREIT, H. U.; LANGGUTH, P.; DRESSMAN, J. B.; STEIN, J. In vivo evaluation of a novel pH- and time-based multiunit colonic drug delivery system. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, London, v. 20, p. 347-353, 2004.

BRÁZ, R.; HECHENLEITNER, A. A. W.; CAVALCANTI, O. A. Extraction, structural modification and characterization of lotus roots polysaccharides (*Nelumbo nucifera*). Excipient with potential application in modified drug delivery systems. *Lat. Am. J. Pharm.*, Buenos Aires, v. 26, no. 5, p. 706-710, 2007.

BUNHAK, E. J.; MENDES, E. S.; PEREIRA, N. C.; CAVALCANTI, O. A. Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de etilcelulose: avaliação das características de hidratação e permeabilidade. *Lat. Am. J. Pharm.*, Buenos Aires, v. 26, n. 5, p. 89-95, 2007b.

BUNHAK, E. J.; MENDES, E. S.; PEREIRA, N. C.; CAVALCANTI, O. A. Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato: avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. *Quim. Nova*, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 312-317, 2007a.

CAVALCANTI, O. A.; BUTTOW, N. C. Perspectivas dos Sistemas de liberação colo-específicos. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 3, n. 3, p. 227-238, 1999.

CAVALCANTI, O. A.; MOOTER, G. V. Den; CARAMICO-SOARES, I.; KINGET, R. Polysaccharides as Excipients for Colon-Specific Coatings. Permeability and Swelling Properties of Casted Films. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, New York, v. 28, no. 2, p. 157-164, 2002.

CAVALCANTI, O. A.; SILVA, C. C.; PINEDA, E. A. G.; HECHENLEITNER, A. A. W. Synthesis and Characterization of Phosphated Crosslinked Chondroitin Sulfate: Potential Ingredient for Specific Drug Delivery. *Acta Farm. Bonaerense*, Buenos Aires, v. 24, no. 2, p. 234-238, 2005.

CHOURASIA, M. K.; JAIN, S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, Toronto, v. 6, no. 1, p. 33-66, 2003.

CODAGNONE, A. F.; HECHENLEITNER, A. A. W.; PINEDA, E. A. G.; CAVALCANTI, O. A. Goma Guar Fosfatada: potencial excipiente no desenvolvimento de filmes isolados de etilcelulose. *Acta Farm. Bonaerense*, Buenos Aires, v. 23, n. 4, p. 448-452, 2004.

CRAEYVELD, V. V.; DELCOUR, J. A.; COURTIN, C. M. Extractability and chemical and enzymic degradation of psyllium (*Plantago ovata* Forsk) seed husk arabinoxylans. *Food Chem.*, London, v. 112, p. 812-819, 2009.

EVONIK INDUSTRIES. *Eudragit® FS 30 D A versatile polymer for controlled release applications*. Disponível em: <<http://www.pharmapolymer.de/pharmapolymers/en/eudragitfs30d/>>. Acesso em: 3 mar. 2009.

FISCHER, H. M.; YU, N.; GRAY, G. R.; RALPH, J.; ANDERSON, L.; MARLLET, J. A. The gel-forming polysaccharide of Psyllium husk (*Plantago Ovata* Forsk). *Carbohydr. Res.*, Amsterdam, v. 339, p. 2009-2017, 2004.

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. I – O cólon como local de liberação de fármacos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 42, n. 3, p. 319- 335, 2006a.

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 42, n. 3, p. 337- 355, 2006b.

FREITAS, A. R.; CAVALCANTI, O. A. Goma Guar como Excipiente em Matrizes Hidrofílicas: avaliação do índice de hidratação. *Acta Farm. Bonaerense*, Buenos Aires, v. 23, n. 3, p. 334-338, 2004.

FRIEND, D. R. New Oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, Amsterdam, v. 57, no. 2, p. 247-265, 2005.

GABAS, V. G. S.; CAVALCANTI, O. A. Influência da adição da goma arábica em filmes isolados de polímero acrílico. Estudo das propriedades de intumescimento e permeabilidade. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 441-448, 2003.

GAO, C.; HUANG, J.; JIAO, Y.; SHAN, L.; LIU, Y.; LI, Y.; MEI, X. In vitro release and in vivo absorption in beagle dogs of meloxicam from Eudragit® FS 30 D-coated pellets. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 322, p. 104-112, 2006.

GHAFFARI, A.; NAVAEI, K.; OSKOUI, M.; BAYATI, K.; RAFIEE-TEHRANI, M. Preparation and characterization of free mixed-film of pectin/chitosan/Eudragit® RS intended for sigmoidal drug delivery. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Amsterdam, v. 67, p. 175-186, 2007.

GROOTAERT, C.; DELCOUR, J. A.; COURTIN, C. M.; BROEKAERT, W. F.; VERSTRAETE, W.; WIELE, T. V. Microbial metabolism and prebiotic potency of arabinoxylan oligosaccharides in the human intestine. *Trends food sci. technol.*, Cambridge, v. 18, no. 2, p. 64-71, 2007.

GUIMARAES, G. G.; KATSUKI, G. I.; ZANARDO, N. D.; RIBEIRO, D. A.; CAVALCANTI, O. A. Avaliação da Pectina-HPMC no processo de revestimento por compressão. I - Estudo da propriedade de intumescimento em núcleos revestidos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 44, p. 135-143, 2008.

GUPTA, V. K.; BECKERT, T. E.; PRICE, J. C. A novel pH- and time-based multi-unit potential colonic drug delivery system. I. Development. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 213, p. 83-91, 2001.

HAINES, P. J. Thermogravimetry. In: _____ *Thermal Methods of Analysis: principles, applications and problems*. Glasgow: Blackie Academic & Professional, 1995. p. 22-62.

HAINES, P. J.; WILBURN, F. W. Differential thermal analysis and differential scanning calorimetry. In: HAINES, P. J. *Thermal Methods of Analysis: principles, applications and problems*. Glasgow: Blackie Academic & Professional, 1995. p. 63-122.

HOIJE, A.; GRONDAHL, M.; TOMMERAAS, K.; GATENHOLM, P. Isolation and characterization of physicochemical and material properties of arabinoxylans from barley husks. *Carbohydr. Polym.*, Barking, v. 61, p. 266-275, 2005.

HUYGHEBAERT, N.; VERMEIRE, A.; REMON, J. P. In vitro evaluation of coating polymers for enteric coating and human ileal targeting. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 298, p. 26–37, 2005.

IBEKWE, V. C.; FADDA, H. M.; PARSONS, G. E.; BASIT, A. W. A comparative in vitro assessment of the drug release performance of pH-responsive polymers for ileocolonic delivery. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 308, p. 52–60, 2006.

JAIN, A.; GUPTA, Y.; JAIN, S. K. Perspectives of Biodegradable Natural Polysaccharides for Site-Specific Drug Delivery to the Colon. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, Toronto, v. 10, no. 1, p. 86-128, 2007.

Jl, C. M.; XU, H. N.; WU, W. Guar Gum as Potential Film Coating Material for Colon-specific Delivery of Fluorouracil. *J Biomater Appl*, London, v. 00, p.1-20 , 2008.

KAITH, B. S.; KUMAR, K. In vacuum synthesis of psyllium and acrylic acid based hydrogels for selective water absorption from different oil–water emulsions. *Desalination*, Amsterdam, v. 229, p. 331–341, 2008.

LAMIM, R.; FREITAS, R. A.; RUDEK, E. I.; WILHELM, H. M.; CAVALCANTI, O. A.; BRESOLIN, T. M. B. Films of chitosan and N-carboxymethylchitosan. Part II: effect of plasticizers on their physicochemical properties. *Polymer Int.*, London, v. 55, no. 8, p. 970-977, 2006.

LEOPOLD, C. S. Coated dosage forms for colon-specific drug delivery. *Pharm. Sci.Technolo. Today*, London, v. 2, no. 5, p. 197-204, 1999.

MARINHO, M. C.; LORDELO, M. M.; CUNHA, L. F.; FREIRE, J. P. B. Microbial activity in the gut of piglets: I. Effect of prebiotic and probiotic supplementation. *Livestock Science*, Wooster, v. 108, p. 236–239, 2007.

MONTGOMERY, D. C. Experiments with a single factor: The analysis of Variance and Introduction to Factorial Designs. In: MONTGOMERY, D. C. *Design and Analysis of Experiments*. 5th ed. Danvers: John Wiley & Sons, 2001. p. 183-223.

MULHBACHER, J.; ISPAS-SZABO, P.; MATEESCU, M.A. Cross-linked high amylose starch derivatives for drug release. II. Swelling properties and mechanistic study. *Int. J. Pharm.*, v. 278, p. 231–238, 2004.

OLIVEIRA, F. M.; CAVALCANTI, O. A. Pre-bióticos na Formação de Filmes Isolados de Eudragit® Rs30d. Avaliação das Propriedades de Intumescimento e Permeabilidade. *Lat. Am. J. Pharm.*, Buenos Aires, v. 26, n. 3, p. 325-331, 2007.

PORTER, S. C. Revestimento de Formulações Farmacêuticas. In: GENNARO, A. R. *Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia*. Rio de Janeiro: Guanabara e Koogan, 2000. p. 46.

REIS, A. V.; GUILHERME, M. R.; CAVALCANTI, O. A.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Synthesis and characterization of pH-responsive hydrogels based on chemically modified Arabic gum polysaccharide. *Polymer*, Amsterdam, v. 47, no. 6, p. 1-7, 2006.

REIS, A.; CAVALCANTI, O. A. Synthesis and characterization of hydrogels formed from a glycidyl methacrylate derivative of galactomannan. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 267, no. 1-2, p. 13-25, 2003.

ROBERFROID, M. Functional food concept and its application to prebiotics. *Dig. Liver Dis.*, Roma, v. 2, no. 34, p. 105-110, 2002.

ROSINA, C. R.; BARONI, S.; CAVALCANTI, O. A. Avaliação das Propriedades de Intumescimento e permeabilidade de filmes isolados de polimetacrilato contendo polissacarídeo da raiz de Lótus (*Nelumbo nucifera*). *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 425-431, 2004.

RUBISTEIN, A. Colonic drug delivery. *Drug. Discov. Today*, Kidlington, v. 2, no. 1, p. 33-37, 2005.

RUDOLPH M. W.; KLEIN, S.; BECKERT, T. E.; PETEREIT, H. U.; DRESSMAN, J. B. A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcerative colitis. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 51, p. 183-190, 2001.

SAGHIR, S.; IQBAL, M. S.; HUSSAIN, M. A.; KOSCHELLA, A.; HEINZE, T. Structure characterization and carboxymethylation of arabinoxylan isolated from Ispaghula (*Plantago ovata*) seed husk. *Carbohydr. Polym.*, Barking, v. 74, p. 309-317, 2008.

SINGH, B. Psyllium as therapeutic and drug delivery agent. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 334, p. 1-14, 2007.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Microbially triggered drug delivery to the colon. *Eur. J. Pharm. Sci.*, Amsterdam, v. 18, no. 1, p. 3-18, 2003.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 224, no. 1-2, p. 19-38, 2001.

SINHA, V. R.; MITTAL, B. R.; BHUTANI, K. K.; KUMRIA, R. Colonic drug delivery of 5-fluorouracil: an in vitro evaluation. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 269, p. 101–108, 2004.

SOUTO-MAIOR, J. F. A.; REIS, A. V.; PEDREIRO, L. N. ; CAVALCANTI, O. A. Avaliação da pectina fosfatada aplicada na formação de filmes isolados: Material candidato a novos sistemas para liberação modificada de fármacos. *Rev. Bras. Cienc.Farm.*, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 203-213, 2008.

SOUTO-MAIOR, J. F. A.; REIS, A. V.; MUNIZ, E. C.; CAVALCANTI, O. A. Reaction of pectin and glycidyl methacrylate and ulterior formation of free films by reticulation. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 355, p. 184-194, 2008.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. The National Formulary. 31th ed. Rockville: United Pharmacopeial Convention, 2008.

VAN DEN MOOTER, G.; SAMYN, C.; KINGET, R. Characterization of colon specific azo polymers: a study of the swelling properties and the permeability of isolated polymer films. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 111, p. 127-136, 1994.

VANDAMME, T. F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J. C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydr. Polym.*, Barking, v. 48, p. 219-231, 2002.

WEI, H.; LI-FANG, F.; BAI, X.; CHUN-LEI, L.; QING, D.; YONG-ZHEN, C.; DE-YING, C. An investigation into the characteristics of chitosan/Kollicoat SR30D free films for colonic drug delivery. *Eur.J. Pharm.Sci.*, Amsterdam, v. 72, no. 1, p. 266-274, 2009.

YANG, L.; CHU, J. S.; FIX, J. A. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 235, p. 1–15, 2002.

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](#)