



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

EMERSON JOSÉ DE MELO

**INFLUÊNCIA DA ADIÇÃO DA α ou γ -CICLODEXTRINA NA
FORMAÇÃO DE FILMES ISOLADOS DO POLIMETACRILATO
EUDRAGIT® FS30D**

**MARINGÁ – PR
2008**

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.



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

Emerson José de Melo

**INFLUÊNCIA DA ADIÇÃO DA α ou γ -CICLODEXTRINA NA
FORMAÇÃO DE FILMES ISOLADOS DO POLIMETACRILATO
EUDRAGIT® FS30D**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas - Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos Biologicamente Ativos, da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: **Prof. Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalcanti**

MARINGÁ
2008

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, aos meus pais, professores, e amigos; pessoas que sempre me transmitiram valores e exemplos de vida baseados em honestidade, simplicidade, compaixão, equilíbrio, liberdade e amor.

AGRADECIMENTOS

Acredito que um trabalho se torna grandioso em função do empenho, participação e compromisso de uma equipe. Este estudo só se tornou possível pela colaboração de algumas pessoas a quem gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos:

Agradeço em primeiro lugar a Deus pela vida a mim concedida, pelo amor e pela proteção presentes em todos os momentos. Obrigada, Senhor, pela capacidade a mim oferecida, pelas oportunidades e por orientar meus caminhos e pensamentos.

Aos meus pais, José e Lídia gostaria de dedicar este trabalho e agradecer por tornar possível este momento tão especial na minha vida. Agradeço imensamente por sempre estarem ao meu lado apesar da distância, oferecendo amor, carinho e compreensão.

Ao meu orientador, Professor Osvaldo Albuquerque Cavalcanti pela forma como me acolheu e atendeu. Pelas oportunidades, pela confiança que me foi depositada, pelas longas e divertidas conversas. A você meu muito obrigado, pelo auxílio nos momentos mais urgentes, pelas palavras de apoio e conselhos futuros, meu respeito e admiração.

Aos amigos que fiz no Laboratório 4, os quais me acompanharam de perto nessa jornada e com quem compartilhei muitas alegrias. Sucesso a todos, vocês sempre serão lembrados com enorme carinho.

Às secretárias do Departamento de Farmácia, em especial à Helena, pela atenção, presteza, eficiência e principalmente à paciência com que me atendeu;

À equipe de Laboratório 4, Paulo Castanho e Lucivana Garcia, pela colaboração nas atividades laboratoriais, e pelos inúmeros momentos compartilhados.

Gostaria também de agradecer a todos os professores que tive contato, pois é deles o mérito por eu ter adquirido o conhecimento necessário à minha formação. Obrigado pela convivência e contribuições que ficarão para sempre.

APRESENTAÇÃO

O crescente interesse no desenvolvimento de novos sistemas para administração oral de fármacos tem como objetivo primordial a proteção dos princípios ativos frente às exigências do sistema digestório, assim como, promoção da liberação específica dessas substâncias em determinadas regiões do trato gastrointestinal. O segmento distal denominado colo, em virtude de suas particularidades atreladas a baixa atividade enzimática e faixa de pH elevada, tem sido motivo de promissoras expectativas terapêuticas. Fármacos representados por proteínas e peptídeos originários da biotecnologia, constituem entidades dotadas de elevada evidência no tratamento de inúmeras patologias locais e/ou uso terapias sistêmicas. Todavia a administração oral dessas moléculas ativas, tendo em vista a vulnerabilidade fisiológica, tem sido fator de extrema limitação. Propor novos materiais poliméricos habilitados no desenvolvimento de sistemas reservatórios e/ou matriciais habilitados em liberar estas substâncias farmacologicamente ativas, seletivamente no local desejado, possibilitando a redução na dose oral a ser administrada e dos seus possíveis efeitos adversos, constitui artefato farmacotécnico extremamente desejável. A liberação específica de fármacos no colo, através da exploração de suas características exclusivas, tais como o pH e a presença de ecossistema, explorando a associação de polímero sintético pH dependente e oligossacarídeo, substrato natural à microflora colônica em um mesmo revestimento, poderá implicar em novo material apto à liberação modificada mais confiável e eficiente. A presença do oligossacarídeo proporcionará sítio-alvo-especificidade com a probabilidade de ataque específico à película de revestimento pela microflora colônica, tendo em vista a presença das ciclodextrinas. Havendo a alteração de um dos parâmetros fisiológicos, ainda assim haverá a possibilidade do fármaco ser liberado por outro mecanismo, que permaneça inalterado. Portanto, o emprego do Eudragit[®] FS30D associado às ciclodextrinas para formação de filmes isolados apresenta uma elevada expectativa para aplicação em sistemas reservatórios destinados à liberação modificada de fármacos.

Influência da adição da α ou γ -ciclodextrina na formação de filmes isolados do polimetacrilato Eudragit[®] FS30D

Emerson José de Melo¹; Osvaldo Albuquerque Cavalcanti²

¹Aluno do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas - UEM. ²Professor do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá, Avenida Colombo 5790, Anexo Bloco P-02 (Laboratório de Tecnologia Farmacêutica), Maringá-PR, Brasil, CEP: 87020-900.

RESUMO: Polímeros naturais e sintéticos constituem ferramenta imprescindível no desenvolvimento de novos sistemas para liberação modificada de fármacos, em especial os oligossacarídeos, os quais são considerados substrato natural ao segmento distal do trato gastrointestinal. Neste trabalho sugerimos a formação de novo material com excelente aptidão à aplicação ao processo industrial farmacêutico denominado revestimento pelicular. Obtivemos películas poliméricas isoladas e avaliamos a influência da adição dos oligossacarídeos α ou γ -ciclodextrinas sobre o polímero aniônico com ácido metacrílico, comercialmente denominado Eudragit[®] FS30D. Os filmes isolados gerados nas proporções de 95:5; 90:10 e 80:20 (Eudragit[®] FS30D : α ou γ -ciclodextrinas) foram obtidos em placa de teflon aplicando processo de evaporação a 48 °C por 24 horas em estufa. Amostras das películas foram submetidas às análises macroscópicas morfológicas, estudos termo-analíticos (TGA e DSC), espectroscopia no infravermelho - FTIR, estudos de permeabilidade e hidratação em fluido de simulação gástrica, pH=1.2 a 37 °C \pm 2 bem como, microscopia eletrônica de varredura. Os estudos demonstraram que a incorporação da α ou γ -ciclodextrina ao Eudragit[®] FS30D na formação de filmes isolados em base aquosas, apresentou leves alterações frente as características de hidratação e permeabilidade, sendo estas dependentes ao aumento da concentração do oligossacarídeo. Estudos termo-analíticos e de espectroscopia no infravermelho constataram não haver interação química nas combinações propostas, evidenciando a manutenção das características individuais dos componentes aplicados nas formulações. Todavia a presença e conseqüente aumento da hidratação estabelecem promissora perspectiva em facilitar o ataque enzimático específico à película. O sinergismo gerado pela combinação do polímero sintético pH dependente, aliado a presença do oligossacarídeo, representa elevada expectativa de vulnerabilidades do material formado. Todavia ensaios *in vitro* e/ou *in vivo* posteriores com aplicação das diferentes combinações ora desenvolvidas, poderá efetivamente identificar a melhor combinação para aplicação industrial.

Palavras chaves: novos materiais poliméricos; polimetacrilato Eudragit[®] FS30D; ciclodextrinas; material enzimo e/ou pH-dependentes; liberação modificada.

ABSTRACT

Influence of the addition of α or γ -cyclodextrin on the formation of free films in the polymethacrylates Eudragit[®] FS30D

ABSTRACT: Natural and synthetic polymers constitute an essential tool at the development of new systems for the modified liberation of certain drugs, especially oligosaccharides, which are considered to be natural substrate to the distal segment of [gastrointestinal tract](#). In this work, we suggest the formation of a new material, which presents excellent aptitude for the application to the industrial-pharmaceutical process, named pellicular coated cover. We obtained free polymeric films and evaluated the influence of oligosaccharides α or γ -cyclodextrins on the anionic polymer with metacrylic acid, commercially denominated Eudragit[®] FS30D. The free films were produced under the proportion 95:5; 90:10 and 80:20. They were obtained on Teflon plate, with the application of evaporation test at 48 °C for 24 hours in stove. Film samples were subjected to morphological macroscopic analyses, thermal-analytical studies (*TGA* and *DSC*), infrared spectroscopy - *FTIR*, permeability and hydration in fluid of gastric simulation studies, pH=1.2 a 37 °C \pm 2, as well as to sweep electronic microscopy. The studies showed that the incorporation of α or γ -cyclodextrin to Eudragit[®] FS30D at the formation of free films in aqueous basis presented slight alterations in relation to hydration and permeability characteristics; these ones are dependent on the oligosaccharide concentration increase. The thermal-analytical and infrared spectroscopy study demonstrated that there is not chemical interaction in the proposed combinations, making it evident that the individual characteristics of the components applied in the formulations were maintained. However, the presence and the consequent hydration increase establish a promising perspective to make the enzymatic attack specific to the pellicle. The synergism generated by the pH-dependent synthetic polymer, allied to the presence of oligosaccharide, represents a high vulnerability expectation of the material formed. Nevertheless, further *in vitro* or *in vivo* tests, with the application of different combinations already developed, may effectively identify the most adequate combination for industrial application.

Key words: new polymeric materials; polymethacrylate Eudragit[®] FS30D; cyclodextrins; pH or/and enzyme-dependent material; modified liberation.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	08
2. OBJETIVOS	11
2.1. Objetivo geral	11
2.2. Objetivo específico	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1. Materiais	12
3.2. Métodos	12
3.2.1. Dispersão de monoesterato de glicerila (MEG)	12
3.2.2. Preparação do filmes	13
3.2.3. Avaliação macroscópica	13
3.2.4. Determinação da espessura.....	13
3.2.5. Determinação do índice de intumescimento (Ii%)	14
3.2.6. Determinação da transmissão de vapor d'água (TVA).....	14
3.2.7. Análise térmica (DSC e TGA)	15
3.2.8. Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	16
3.2.9. Microscopia Eletrônica de Varredura	16
3.3 Análise estatística	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4.1 Espectroscopia de Infravermelho (FTIR)	17
4.2 Análise Térmica (DSC e TGA)	19
4.3 Estudo de permeabilidade: Transmissão de Vapor d' água (TVA).....	24
4.4 Determinação do Índice de Intumescimento (%)	26
4.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	28
5. CONCLUSÃO.....	29
AGRADECIMENTOS	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30

1 INTRODUÇÃO

A descoberta de novas moléculas farmacologicamente ativas constitui verdadeiro desafio a sua inserção no contexto terapêutico farmacêutico. Limitações financeiras concernentes aos complexos e necessários ensaios experimentais, aliados as exigências sanitárias internacionais têm exigido imenso esforço dos pesquisadores (HIGASHI *et al.*, 2007). Visando vencer a barreira dos elevados investimentos vinculados ao lançamento de novas entidades químicas ao mercado, a indústria farmacêutica tem logrado êxito com recentes propriedades intelectuais a partir do desenvolvimento e geração de novos sistemas terapêuticos. O lançamento desses produtos, constituídos com moléculas ativas já consagradas na terapêutica humana apresentam uma nova roupagem, sendo estes dotados de habilidades diferenciadas dos sistemas convencionais, apresentam efetivo controle sobre a cinética de liberação dos fármacos, graças à vasta diversidade de polímeros naturais e sintéticos disponíveis (REIS *et al.*, 2007; SOUTO-MAIOR *et al.*, 2008).

Com o advento das novas tecnologias e o crescimento emergente no campo da biotecnologia, encontramos disponíveis no mercado uma grande quantidade de moléculas farmacologicamente ativas (insulina; endorfinas e seus análogos; hormônios e vacinas orais) os quais apresentam elevada limitação para administração oral, devido ao fato de não suportarem as exigências fisiológicas do ambiente inóspito do trato gastrintestinal (variações de pH; enzimas digestivas; sais biliares) (ORLU *et al.*, 2006; IBEKWE *et al.*, 2006). Entretanto, a via oral apresenta uma ampla aceitação cultural e mercadológica, bem como, diversas vantagens diante das outras vias de administração. Embora a atividade proteolítica seja elevada nos segmentos proximais do trato gastrintestinal (TGI), segmentos distais apresentam baixa atividade enzimática, oferecendo expectativa promissora, em especial àqueles fármacos vulneráveis frente a certas condições fisiológicas. O colo tem sido considerado como local apropriado para a liberação dessas moléculas por causa de sua área de absorção e da possibilidade da fermentação dos polímeros carreadores biodegradáveis (SINHA *et al.*, 2007; JAIN *et al.*, 2007).

Pesquisas têm sido focadas na busca por novos materiais capazes em proporcionar aos fármacos já consagrados na terapêutica humana e animal, ou aos novos lançamentos, perspectivas de melhor desempenho. A literatura relata várias alternativas tecnológicas modernas para o desenvolvimento de sistemas que assegurem a entrega destas *moléculas frágeis* no segmento distal do TGI, inclusive na forma de sistemas monolíticos e/ou

multiparticulados, nanopartículas, lipossomas, micropartículas, microemulsão, entre outros (SINHA *et al.*, 2007; HIGASHI *et al.*, 2007; ALEXANDER & KRAULAND, 2007).

Formas farmacêuticas sólidas orais (comprimidos ou péletes) revestidas com polímeros pH dependentes, sistemas tempo-dependentes e sistemas ativados pela microflora colônica, cápsulas dependentes do movimento peristáltico e matrizes ou hidrogéis constituídos de oligo-polissacarídeos biodegradáveis, constituem exemplos de estratégias habilitadas ao processo em carrear fármacos ao segmento distal do TGI (LEOPOLD, 1999; KROGARS *et al.*, 2000; YANG *et al.*, 2002; CHOURASIA & JAIN, 2004; SOUTO-MAIOR *et al.*, 2008).

A liberação colônica de fármacos tem sido fortemente desejada, prioritariamente na expectativa em gerar melhoria aos tratamentos de patologias locais a exemplo da síndrome de Crohn's, colite ulcerativa e doenças inflamatórias do intestino, objetivando a liberação de fármacos diretamente no sítio de ação. A liberação colônica também é utilizada na absorção de fármacos para uso sistêmico, protegendo o princípio ativo da possível degradação enzimática durante sua passagem pela porção superior do trato gastrintestinal (BOTT *et al.*, 2004; ZOU *et al.*, 2005; RAVI *et al.*, 2007; JAIN *et al.*, 2007).

A utilização dos oligo-polissacarídeos como nutrientes naturais para a microflora bacteriana presente exclusivamente na porção distal do trato gastrintestinal tem despertado grande interesse na aplicação destes polímeros na condição de carreadores biodegradáveis. Muitos desses compostos apresentam alguma limitação quando aplicados individualmente, em geral, atrelada à sua fraca habilidade filmogênica ou elevada hidrossolubilidade. Todavia quando oligo-polissacarídeos encontram-se associados aos polímeros sintéticos e/ou reticulados, o material formado tem sido amplamente sugerido como estratégia farmacotécnica atrativa no desenvolvimento de novos sistemas sólidos orais submetidos ou não a aplicação da tecnologia de revestimento, destinados a carrear e aumentar a especificidade da liberação de fármacos (OLIVEIRA & CAVALCANTI, 2007; JAIN *et al.*, 2007; MUNDARGI *et al.*, 2007; BUNHAK *et al.*, 2007; SOUTO-MAIOR *et al.*, 2008).

Visando obter compostos para aplicação industrial na condição de novos materiais destinados ao processo de revestimento de sólidos orais, polímeros sintéticos têm sido associados aos oligo-polissacarídeos. Recentemente foram desenvolvidos trabalhos envolvendo o polimetacrilato Eudragit[®] RS30D (tempo-dependente) associado a diversos oligo-polissacarídeos: goma arábica; raiz de lótus; sulfato de condroitina; pectina reticulada

(CAVALCANTI *et al.*, 2004; ROSINA *et al.*, 2004; BRAZ, BUNHAK *et al.* 2007; SOUTO-MAIOR *et al.*, 2008).

Ciclodextrinas são compostos promissores para aplicação em sistemas para liberação modificada de fármacos, considerando suas características particulares, principalmente habilidade na formação de complexos de inclusão, destacando sua resistência às hostilidades fisiológicas gástricas e intestinais, todavia, sendo degradadas por bactérias residentes especificamente no colo (HIRAYAMA & UEKAMA, 1999; YANO *et al.*, 2002; SINHA & KUMRIA, 2003; FETZNER *et al.*, 2004; ZOU *et al.*, 2005; LOFTSSON *et al.*, 2007).

O mercado de excipientes farmacêuticos tem buscado proporcionar cada vez mais alternativas tecnológicas, capazes em viabilizar novos lançamentos de sistemas dotados de elevada especificidade de liberação. O copolímero derivado do ácido metacrílico e metilmetacrílico, comercializado com o nome de Eudragit[®] FS30D, representa material adequado à liberação colônica (RUDOLPH *et al.*, 2001; BOTT *et al.*, 2004). Trata-se de polímero insolúvel, apresentado na forma de pseudolátex, amplamente utilizado na concepção de sistemas pH-dependente (IBEKWE *et al.*, 2006), dissolvendo-se de maneira lenta e controlada em faixa de pH alcalino (JI *et al.*, 2007). Comportamento semelhante ao Eudragit[®] S, entretanto, este último exige para sua aplicação a introdução de solventes orgânicos (BASIT, 2005).

Uma série de estudos de dissolução *in vitro* de formas farmacêuticas sólidas orais, comprimidos (IBEKWE *et al.*, 2006) ou péletes (RUDOLPH *et al.*, 2001) recobertas com Eudragit[®] FS30D, estabelecem que sua utilização para liberação da substância ativa à região íleo-colônica apresenta maior benefício quando comparado com o Eudragit[®] S. Existe uma grande vantagem advinda da tecnologia pseudolatex, aplicada ao Eudragit[®] FS30D (polímero insolúvel apresentado em base aquosa). A apresentação pseudolatex constitui requisito indispensável à indústria farmacêutica moderna preocupada com o meio ambiente, pois nos casos onde são aplicados produtos dependentes de solventes orgânicos, são necessários elevados investimentos nas plantas tendo em vista os riscos de explosão (BUNHAK *et al.*, 2007).

Neste trabalho desenvolvemos novo material candidato ao revestimento de sólidos orais, capaz de direcionar com elevada especificidade a liberação do fármaco até o colo através da *combinação sinérgica* do polímero pH-dependente (Eudragit[®] FS30D) ao

oligossacarídeo com habilidades enzimo-dependente (ciclodextrina), ou seja, vulnerável a degradação específica pela microflora colônica.

2. OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICO

2.1 Objetivo geral

Implementar estratégia sobre a expectativa em desenvolver novo material candidato ao revestimento de sólidos orais, capaz de direcionar com elevada especificidade a liberação do fármaco até o colo através da *combinação sinérgica* de sistema pH-dependente (representado pelo Eudragit[®] FS30D). O polímero sintético proposto é convencionalmente aplicado pela indústria farmacêutica no revestimento de sólidos orais, e obtém nova perspectiva de mercado a partir da inserção de novo componente ao sistema, tornando-o enzimo-dependente graças à presença do oligossacarídeo ciclodextrina, vulnerável a degradação específica pela microflora colônica.

2.2 Objetivo específico

- Desenvolver novo material polimérico dotado de habilidades capazes em superar limitações dos componentes quando aplicados individualmente;
- Formação de filmes isolados;
- Avaliação morfológica macroscópica e determinação da espessura dos filmes;
- Determinar as características de hidratação em Fluidos de Simulação Gástrica (FSG, pH=1.2), através de ensaios para determinação do índice de intumescimento (li%);

- Avaliar os parâmetros de permeabilidade dos filmes isolados através da transmissão de vapor d'água (TVA);
- Realizar análises termogravimétricas (DSC/TGA);
- Analisar ligações e grupos funcionais característicos dos polímeros através Espectroscopia com Infra-Vermelho (FT-IR);
- Observar a integridade das películas formadas através da microscopia eletrônica de varredura (MEV)

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

Eudragit[®] FS30D (Figura 1) (Evonik Industries – amostra gentilmente cedida pela Almapal S.A. São Paulo/SP); α e γ Ciclodextrina (ISP Technologies); Fluido de simulação gástrico (FSG, pH=1.2) segundo a USP (28^a ed.); Equipamento de banho-maria; DSC/TGA (modelo: Shimadzu[®] TGA-50); Espectrofotômetro (FT-IR-BOMEN-MB--Michelson[®]); Microscópio Eletrônico de Varredura (Shimadzu SS-550-Superscan); Agitadores magnéticos (Tecnal[®] modelo: TE-085/1); Balança Analítica (Gehaka[®], modelo: AG200); Bomba de Vácuo; Placa de Teflon[®]; Micrômetro (Mitutoyo[®] - Japão); Tesoura cirúrgica (HVS cirúrgica[®], modelo: Íris) Estufa; cronômetro; Dessecadores (com sílica gel); cúpulas de permeabilidade (*Payne permeability cup*, Braive Instruments, Liège, Bélgica); demais reagentes de grau analítico.

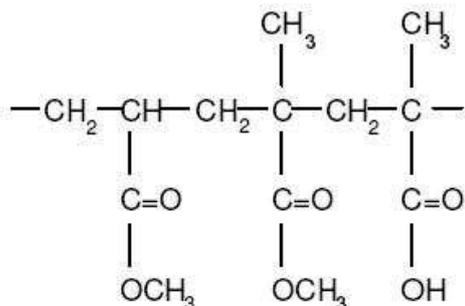


Figura 1. Estrutura do Eudragit[®] FS30D

3.2 Métodos

3.2.1 Dispersão de Monoesterato de Glicerila (MEG)

A dispersão de monoesterato de glicerila (MEG) foi utilizada como agente deslizante na proporção de 5% em relação ao polímero seco, na formação dos filmes isolados de Eudragit[®] FS30D. A emulsão aquosa de MEG foi preparada conforme método proposto por Ibekwe *et al.* (2006) usando monoesterato de glicerila e polisorbato 80 dispersos em água mantidos em agitação constante em temperatura de 70 °C.

3.2.2 Preparação dos Filmes

Os filmes foram obtidos aplicando método utilizado “*casting process*”. Dispersões poliméricas de base aquosa foram preparadas em 3 diferentes concentrações, 95:5, 90:10 e 80:20 (Eudragit[®] FS30D:Oligossacarídeo), fazendo variar a concentração do pseudolatex e/ou do oligossacarídeo permanecendo sempre a massa final polimérica de 4% (p/v) (SOUTO MAIOR *et al.*, 2008).

As dispersões contendo inicialmente o Eudragit[®] FS30D acrescidas do MEG a 5 % foram deixadas sob agitação por um período de 30 minutos em temperatura ambiente (TA = 25 °C ± 2.0). Após completa homogeneização, foram adicionadas quantidades variáveis da solução com os oligossacarídeos (α ou γ - ciclodextrinas) previamente solubilizada para cada concentração estudada. Essa mistura foi mantida por agitação magnética por aproximadamente 1 hora em temperatura ambiente (25 °C ± 2.0), até sua completa homogeneização, técnica adaptada (GRUETZMANN; WAGNER, 2005). Todo esse processo foi realizado utilizando bomba de vácuo visando à retirada do ar incorporado as mistura polimérica durante o processo de agitação. Após completa homogeneização das diferentes combinações, amostras de 10 mL de cada associação foram vertidas sobre a placa de Teflon[®] provida de moldes previamente demarcados. Na seqüência, a placa foi colocada em estufa e nivelada, sendo mantida a temperatura de aproximadamente 48 °C, por um período de 24 horas.

3.2.3 Avaliação Morfológica Macroscópica

Os filmes formados foram cuidadosamente removidos dos moldes e avaliados quanto às suas características morfológicas macroscópica (ausência de bolha de ar, presença de rachaduras). Feito isso, as películas foram acondicionadas em dessecadores até o momento dos experimentos (SOUTO MAIOR *et al.*, 2008).

3.2.4 Determinação da Espessura

As espessuras dos filmes foram determinadas com Micrômetro Mitutoyo N° 2046 F (Japão). As películas formadas e selecionadas foram verificadas em cinco pontos diferentes escolhidos aleatoriamente para cada proporção (SOUTO MAIOR *et al.*, 2008).

3.2.5 Determinação do Índice de Intumescimento (Ii%)

Os filmes foram cortados com aproximadamente 1 cm² e secos em estufa por um período de 24 horas a 48 °C, até massa constante. Após este período, os filmes foram mantidos em dessecadores até a realização do experimento (SOUTO MAIOR *et al.*, 2008). As amostras foram inicialmente pesadas em balança analítica e imediatamente imersa em recipientes contendo Fluido de Simulação Gástrica (pH=1.2) preparado conforme USP XXVIII, sendo mantidas por intervalos de tempo variando entre 1 a 180 minutos a 37 °C ±2 (GHAFARI *et al.*, 2007). As características das cinéticas de intumescimento dos filmes foram quantificadas a partir do cálculo do índice de intumescimento (Ii%), seguindo a equação sugerida por Souto Maior *et al.*, (2008).

$$Ii\% = \frac{W_i - W_s}{W_s} \times 100$$

Sendo W_i o peso do filme após período de intumescimento e W_s representa o peso do filme seco.

3.2.6 Determinação da Permeabilidade a Partir da Transmissão de Vapor d'água (TVA)

O estudo da determinação da permeabilidade através da TVA foi desenvolvido de acordo com método *B* da *ASTM* designado E96-66 (SOUTO MAIOR *et al.*, 2008) Inicialmente, no interior de cada cúpula de permeabilidade (*Payne permeability cup*, Braive Instruments, Liège, Bélgica) (figura 2) foram adicionados 10 mL de água destilada. Em seguida, os filmes com diâmetro adequado, foram fixados às cúpulas individualmente. O conjunto (cúpula + água destilada + filme) foi pesado e armazenado no dessecador contendo sílica-gel. O dessecador foi deixado à temperatura e umidade ambiente. As cúpulas em triplicata para cada associação, foram pesadas nos intervalos de 0; 24; 48; 72; 96; e 120 horas. A cada intervalo de pesagem a sílica-gel foi trocada por outra previamente desidratada. Os pesos perdidos pelas cúpulas nos respectivos intervalos de tempos foram registrados e aplicados para calcular a taxa de transmissão de vapor d'água transportada através dos filmes isolados com a seguinte equação (SOUTO MAIOR *et al.*, 2008).

$$TVA = \frac{g \cdot 24}{t \cdot a}$$

Onde: g = peso perdido, t = tempo em horas durante o qual o peso perdido será acompanhado e a representa a área do filme, que foi de 0,001 m² (CAVALCANTI *et al.*, 2002).



Figura 2. Cúpula de permeabilidade (*Payne permeability cup*, Braive Instruments, Liège, Bélgica)

3.2.7 Análise térmica (DSC e TGA)

A análise Calorimétrica Diferencial de Varredura (*Differential scanning calorimetry – DSC*) foi realizada usando calorímetro modelo Shimadzu DSC-50. Aproximadamente 6mg de cada amostra (α ou γ CDs puras e suas associações ao Eudragit[®] FS30D) foi submetida á atmosfera com fluxo de nitrogênio a 50mL/min. A faixa de temperatura da análise foi de 0-500 °C numa velocidade de aquecimento de 10 °C/min. O aparelho foi calibrado com padrões de Índio (In) e Zinco (Zn) (CAVALCANTI, *et al.*, 2004; BANDO & MCGINITY, 2006).

Na análise Termogravimétrica (TGA) foi utilizado o aparelho Shimadzu[®] TGA-50 para analisar aproximadamente 6 mg de cada uma das amostras (α ou γ CDs puras e suas associações ao Eudragit[®] FS30D). A faixa de temperatura utilizada foi de 25-1000 °C com fluxo de nitrogênio e velocidade de aquecimento de 50mL/min. e 10 °C/min, respectivamente (CAVALCANTI, 2004; BANDO & MCGINITY, 2006).

3.2.8 Espectroscopia de Infravermelho

As amostras puras de α e γ CDs e suas combinações com o Eudragit[®] FS30D (95:5, 90:10, 80:20) foram analisadas por espectroscopia de infravermelho (Espectrofotômetro FT-IR-BOMEN-MB--Michelson[®]), visando identificar possíveis modificações estruturais ou incompatibilidade entre os componentes da formulação. As amostras foram preparadas pela técnica de pastilhas de brometo de potássio (KBr) contendo 1% da amostra, para a obtenção dos espectros de absorção na região de 4000 e 400cm⁻¹ (CAVALCANTI *et al.*, 2004; CAVALCANTI *et al.*, 2005; RAVI *et al.*, 2007).

3.2.9 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Amostras dos filmes isolados imersos em FSG (pH=1,2) foram congeladas em nitrogênio líquido após realização dos ensaios de intumescimento (I%) e liofilizadas a -55 °C (Liofilizador Martin Christ[®], Alpha 1-1/DL) por 6 horas na tentativa de preservar suas características morfológicas em ambas as condições. Micrografias dos Filmes isolados foram obtidas através de Microscópio Eletrônico de Varredura (SHIMATZU modelo SS550 – Superscan), operado em 12 keV (SOUTO MAIOR *et al.*, 2008).

3.3 Análise Estatística

Análises estatísticas foram usadas para determinar o nível de significância existente entre os valores obtidos em ensaios de determinação de espessura, índice de intumescimento, assim como da transmissão de vapor d'água para as diferentes associações entre o polimetacrilato Eudragit[®] FS30D e α ou γ ciclodextrinas em diferentes proporções (95:5; 90:10 e 80:20). Os resultados foram analisados de forma quantitativa aplicando software *Statistic*[®] 7.0, utilizando inicialmente análise de variância (ANOVA), sendo os resultados considerados significativos quando $p < 0,05$. A influência da adição da α ou γ - ciclodextrina sobre a permeabilidade dos filmes na transmissão de Vapor d'água foram avaliados usando planejamento fatorial do tipo 3² (software *Statistic*[®] 7.0) (SOUTO MAIOR *et al.*, 2008).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento dos filmes isolados envolvendo os dois componentes, polímero sintético e o oligossacarídeo, levou em consideração que a ciclodextrina poderia alterar a qualidade dos filmes formados, sendo as melhores películas obtidas nas proporções: 95:05; 90:10; 80:20 (Eudragit[®] FS30D:α ou γ-ciclodextrina). Estas composições apresentaram características macroscópicas semelhantes (ausência de bolhas de ar e rachaduras) quando comparados com o padrão Eudragit[®] FS30D. Esses resultados apresentam características semelhantes aos obtidos por Bunhak *et al.*, (2007); Oliveira e Cavalcanti (2007) relataram haver interferência sobre as características macroscópicas de filmes isolados dependente do aumento da concentração do oligossacarídeo Bioecolians[®], adicionado à dispersão aquosa do polimetacrilato Eudragit[®] RS30D.

Os valores das médias das espessuras dos filmes isolados, obtidos pela combinação em diferentes proporções de Eudragit[®] FS 30D : α ou γ –ciclodextrina, apresentaram variação dependente do aumento da concentração do oligossacarídeo, todavia sem significância estatística ($p < 0,05$).

Os resultados obtidos no tocante as diferenças de espessuras entre as formulações (oligossacarídeos α ou γ-ciclodextrina : polimetacrilato) também podem estar associadas às diferenças de solubilidade e peso molecular entre os dois tipos de oligossacarídeos empregados. Podendo provavelmente ter influenciado no processo de coalescência, ocorrido durante a formação das películas, possibilitando mudanças no entrelaçamento entre as cadeias poliméricas. Apesar das leves diferenças observadas, a análise macroscópica dos filmes isolados, evidenciou adequada dispersão, homogeneidade e compatibilidade entre os componentes envolvidos nas diferentes formulações desenvolvidas.

4.1 Espectroscopia de Infra-vermelho (FT-IR)

Os espectros de FT-IR das combinações envolvendo α ou γ-ciclodextrina com Eudragit[®] FS30D nas proporções: 95:05; 90:10; 80:20, estão demonstrados nas Figuras 3 e 4.

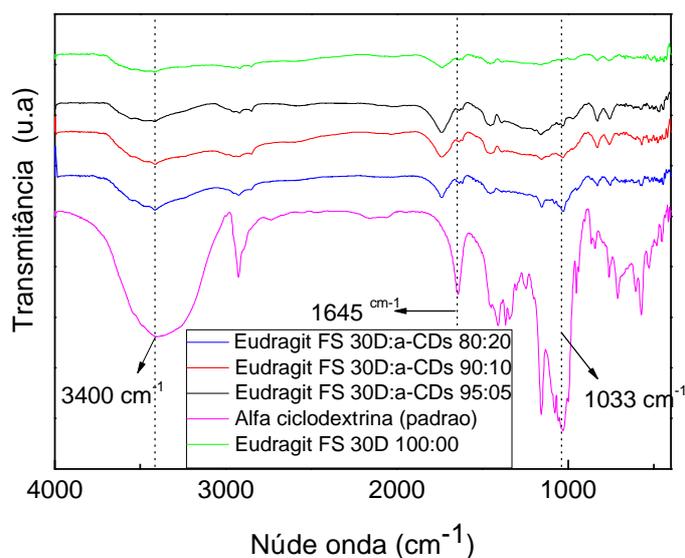


Figura 3. Espectro de *FTIR*: Eudragit[®]FS 30D: α -ciclodextrina. Proporções de 80:20; 90:10; 95:05; α -ciclodextrina (padrao) 00:100; Eudragit[®] FS30D 100:00

As principais bandas de absorção conforme observamos nas Figuras 3 e 4, ocorreram próximos á 3400 cm^{-1} (grupos hidroxila), $1650\text{ a }1640\text{ cm}^{-1}$ (presença de água), e na faixa de $1155\text{ a }1022\text{ cm}^{-1}$ (ligações C-C e C-O, presentes na molécula da α e γ -ciclodextrina).

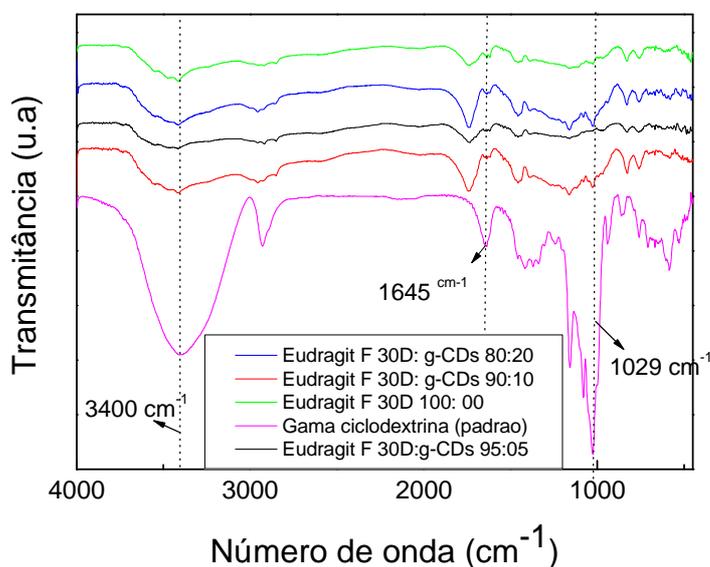


Figura 4. Espectro de *FTIR*: Eudragit[®] FS30D: γ -ciclodextrina. Proporções de 80:20; 90:10; 95:05; γ -ciclodextrina Pura (padrao) 00:100; Eudragit[®] FS30D 100:00.

O espectro *FTIR* do Eudragit[®] FS30D apresentou bandas de absorção apresentada na faixa de $2852 - 2954\text{ cm}^{-1}$, originados pela presença de ligações C-H dos grupos CH_2 e CH_3 ;

em 1733 cm^{-1} , originados por grupos =C=O ; bem como na faixa de $1443 - 1384\text{ cm}^{-1}$ podemos ainda visualizar bandas atribuídas a grupos -CH_3 e em 1183 cm^{-1} bandas atribuídas às ligações C-C e C-O.

Analisando-se os espectros *FT-IR* da amostra padrão (Eudragit[®] FS30D 100:00), bem como as demais combinações com α e γ -ciclodextrina (95:5; 90:10; 80:20), sugere-se que não houve interação química entre os compostos testados. Possivelmente ocorram apenas interações físicas, fazendo com que a forma estrutural tanto da α como da γ -ciclodextrina permaneçam inalteradas, sugerindo manutenção da biodegradabilidade específica destes oligossacarídeos frente à microflora colônica.

Ghaffari e seus colaboradores (2007) caracterizando filmes de pectina/quitosana/Eudragit[®] RS constataram não haver interação química significativa entre os componentes da formulação. Em outro trabalho, Oliveira e Cavalcanti (2007) apresentaram resultados de *FTIR* semelhantes aos nossos, onde confirmaram que a incorporação do α -GOS (oligossacarídeo), não promove interação intermolecular envolvendo o grupo das carbonilas.

4.2 Análise térmica (TGA e DSC)

Observando-se as curvas de *TGA*, conforme Figura 5, para o Eudragit[®] FS30D (100:00), cerca de 70,4% da massa do polimetacrilato é perdida até $390\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pode-se observar que até a temperatura de $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ houve uma perda de massa de aproximadamente 94,2% do polimetacrilato.

Para a α -ciclodextrina padrão (figura 6a), podemos visualizar um primeiro pico endotérmico entre 80 e $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ referente à perda de água superficial (9,38 %). Após a desidratação do material filmogênico, registrou-se um segundo evento térmico entre 270 a $340\text{ }^{\circ}\text{C}$ com perda de massa de 79,7%. Um terceiro evento ocorreu entre 340 e $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ com perda de massa de 92,7%, ambos os eventos associados à despolimerização do oligossacarídeo.

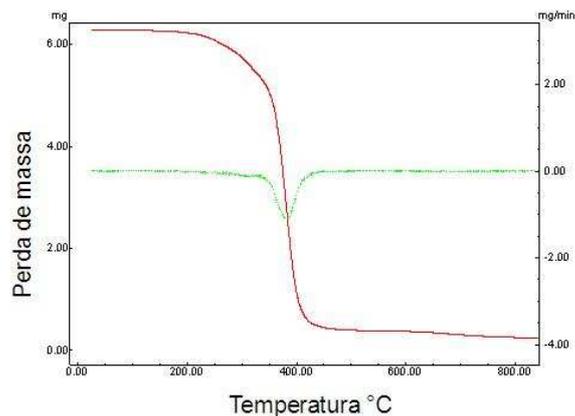


Figura 5. Análise termogravimétrica dos filmes isolados: (a) Eudragit[®] FS30D (Padrão).

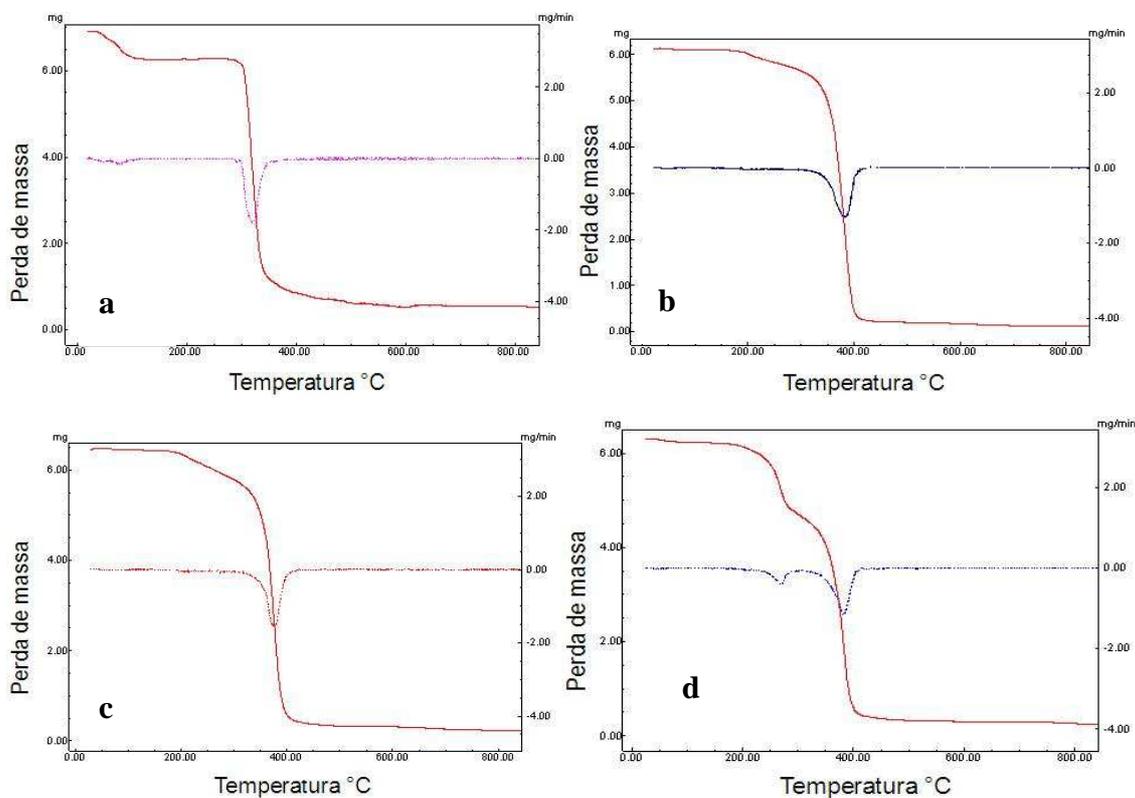


Figura 6. Análise termogravimétrica dos filmes isolados: (a) α -ciclodextrina (padrão); (b) Eudragit[®] FS30D: α -ciclodextrina 95:05; (c) Eudragit[®] FS30D: α -ciclodextrina 90:10; (d) Eudragit[®] FS30D: α -ciclodextrina 80:20.

A decomposição térmica para as associações entre Eudragit[®] FS30D e α -ciclodextrina nas proporções de 95:5 (Figura 6b); 90:10 (Figura 6c) e 80:20 (Figura 6d), iniciou-se respectivamente entre 270 a 290 °C, devido a presença da α -ciclodextrina com perda de massa de aproximadamente 4,7% (95:5); 7,3% (90:10); 9,5% (80:20). Isso pode ser justificado pelos resultados apresentados nas curvas de DSC da Figura 8, onde foi possível observar que a

temperatura de degradação da α -ciclodextrina isoladamente iniciou-se a aproximadamente 270 °C. Um segundo evento endotérmico ocorre até uma temperatura 390 °C com perda de massa de 86,6% (95:5); 89,7% (90:10); 86,89% (80:20). Ao observarmos as curvas *TGA*, conforme Figura 7a, para a γ -ciclodextrina, podemos visualizar uma perda de massa de 5,9% até uma temperatura de 110 °C devido à desidratação do material. A despolimerização do oligossacarídeo iniciou-se em aproximadamente 270 °C, com perda de massa de 79,43% até 340 °C.

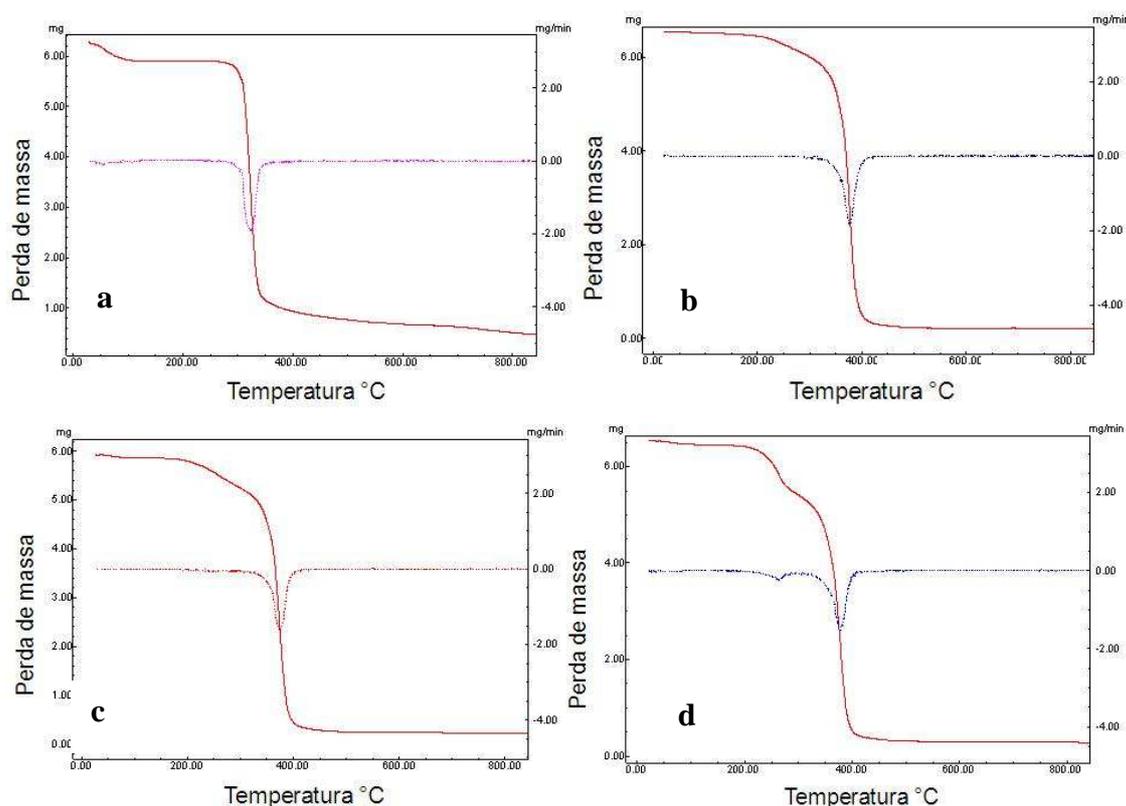


Figura 5. Análise termogravimétrica dos filmes isolados: (a) γ -ciclodextrina (padrão); (b) Eudragit[®] FS30D: γ -ciclodextrina 95:05; (c) Eudragit[®] FS30D: γ -ciclodextrina 90:10; (d) Eudragit[®] FS30D: γ -ciclodextrina 80:20.

Ao analisarmos o comportamento térmico das associações entre Eudragit[®] FS30D e o oligossacarídeo γ -ciclodextrina nas proporções de 95:5 (Figura 7b); 90:10 (Figura 7c) e 80:20 (Figura 7d), podemos observar um primeiro evento endotérmico que marca o início da despolimerização da γ -ciclodextrina entre 260 a 280 °C, com perda de massa entre as proporções ora estudadas de aproximadamente 5,3% (95:5); 6,97% (90:10); 11,91% (80:20).

Pode-se observar um segundo evento até uma temperatura 390 °C com perda de massa de 79,4% (95:5); 85,76% (90:10); 82,54% (80:20).

Ghaffari e colaboradores (2007) trabalhando com filmes isolados de pectina/ quitosana e Eudragit® RS evidenciaram picos para perda de água e temperatura de despolimerização semelhante ao encontrado em nosso trabalho. Esses autores na discussão dos resultados visualizados e comparados com as análises dos compostos individualmente, mencionaram que a presença dos eventos típicos presentes na mistura polimérica poderia ser considerado como prova da ausência de uma possível interação química entre os componentes.

Analisando-se as curvas de *DSC*, segundo Figuras 8 e 9 para as diferentes combinações estudadas entre Eudragit® FS30D e α ou γ -ciclodextrina pode-se observar eventos endotérmicos correspondentes à desidratação do material, bem como a temperatura de decomposição térmica.

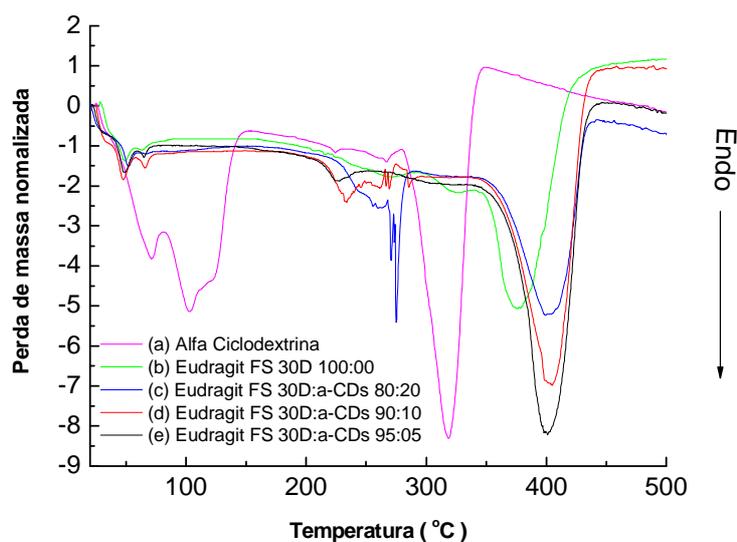


Figura 8. Gráfico de *DSC* mostrando picos endotérmicos relacionados à perda de água e picos exotérmicos relacionados à decomposição térmica dos filmes isolados em diferentes concentrações do polimetacrilato Eudragit® FS30D e oligossacarídeo α -ciclodextrina.

Na *DSC* da α -ciclodextrina, representado na Figura 6, podem-se observar dois eventos endotérmicos, o primeiro entre 72,50 a 105,40 °C corresponde à desidratação do material, enquanto o segundo a 320 °C corresponde à decomposição térmica do oligossacarídeo α -ciclodextrina.

Na DSC do Eudragit[®] FS30D o pico endotérmico observado foi em aproximadamente 376 °C corresponde à decomposição térmica do copolímero acrílico. Para as combinações entre o Eudragit[®] FS30D e o oligossacarídeo α -ciclodextrina nas proporções de 95:5; 90:10 e 80:20, foram observados picos respectivamente 400,07; 3,79; 405,57 °C, correspondentes a decomposição térmica da estrutura filmogênica. A curva de DSC da γ -ciclodextrina, da mesma forma foi possível observar dois eventos endotérmicos, o primeiro ocorrendo a aproximadamente 87 °C, correspondente a desidratação do material, enquanto o segundo a aproximadamente 325 °C, referente à sua decomposição térmica total.

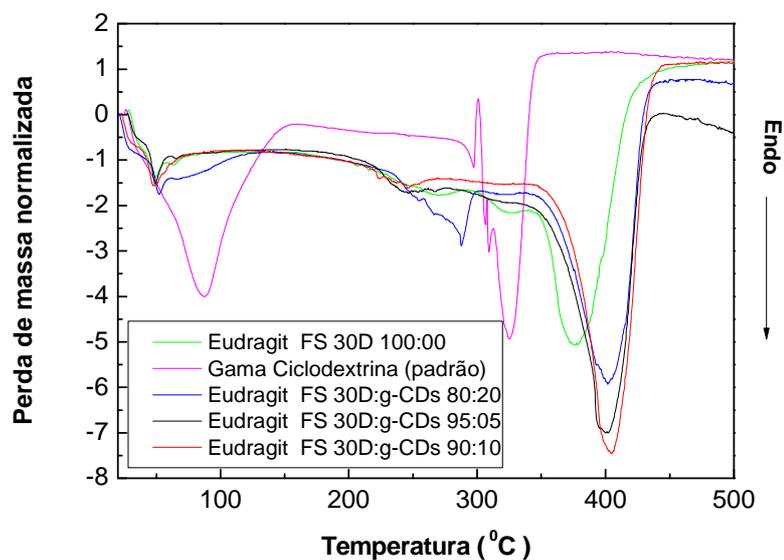


Figura 9. Gráfico de *DSC* mostrando picos endotérmicos relacionados à perda de água e picos exotérmicos relacionados à decomposição térmica dos filmes isolados em diferentes concentrações do polimetacrilato Eudragit[®] FS30D e oligossacarídeo γ -ciclodextrina.

Para as combinações entre o Eudragit[®] FS30D e o oligossacarídeo γ -ciclodextrina nas proporções de 95:5; 90:10 e 80:20, são observados picos respectivamente 401,76; 402,06; 405,5 °C, referentes a decomposição térmica da amostra. De acordo com os resultados obtidos nas curvas de DSC, pode-se constatar que a adição do oligossacarídeo (α ou γ -ciclodextrina) possibilitou um aumento da estabilidade térmica quando comparado com a análise dos componentes isolados.

As curvas de *DSC* e *TGA* referentes à combinação estudada revelam os mesmos eventos térmicos observados nas substâncias testadas isoladamente, indicando que não há interação química entre as espécies, tratando-se apenas de misturas físicas. Oliveira e

Cavalcanti (2006) reportaram picos de decomposição exotérmica semelhante aos encontrados neste trabalho, inclusive atribuíram a perda de água a uma faixa ($\sim 35\text{ }^{\circ}\text{C} - 160\text{ }^{\circ}\text{C}$). Souto Maior *et al.* (2008) também encontraram similitude nos valores obtidos, tanto quanto a perda de água, como a faixa de despolimerização dos materiais.

4.3 Estudo de permeabilidade: Transmissão de Vapor d' água (TVA)

A influência da adição da α ou γ - ciclodextrina sobre a permeabilidade dos filmes isolados nas diferentes proporções estudadas (95:05; 90:10; 80:20), foi avaliada a partir na transmissão de vapor d'água (TVA). Neste estudo o efeito do tempo de exposição, assim como, o tempo de secagem foram avaliados usando planejamento fatorial do tipo 3^2 .

De acordo com as Figuras 10 e 11 foi possível verificar que a incorporação da α ou γ -ciclodextrina ao Eudragit[®] FS30D em dispersão aquosa gerou pequenas alterações na propriedade de permeabilidade dos filmes formados, provocando um leve aumento na taxa de transmissão de vapor d'água variando de acordo com a concentração do oligossacarídeo adicionado. Todavia o conjunto desses valores apresentou resultados estatisticamente não significativos ($p < 0,05$).

Assim poderemos afirmar que as diferentes composições testadas apresentaram baixos valores de permeabilidade quando comparadas ao controle. De acordo com as Figuras 9 e 10 foi possível verificar que a incorporação da α ou γ -ciclodextrina ao Eudragit[®] FS30D em dispersão aquosa gerou pequenas alterações na propriedade de permeabilidade dos filmes formados, provocando um leve aumento na taxa de transmissão de vapor d'água variando de acordo com a concentração do oligossacarídeo adicionado. Todavia o conjunto desses valores apresentou resultados estatisticamente não significativos ($p < 0,05$). Assim poderemos afirmar que as diferentes composições testadas apresentaram baixos valores de permeabilidade quando comparadas ao controle. Os resultados de maior permeabilidade também podem ser dependentes da concentração do oligossacarídeo, mesmo sem a presença de diferença significativa ($p > 0,05$).

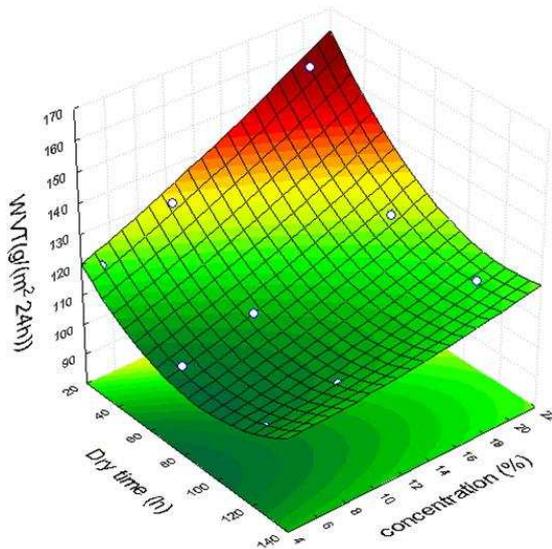


Figura 10. Ilustração gráfica do planejamento fatorial do tipo 3^2 na transmissão de vapor d'água ($TVA = g/(m^2/dia^{-1})$) dos filmes isolados em diferentes concentrações do polimetacrilato Eudragit[®] FS30D e oligossacarídeo α -ciclodextrina.

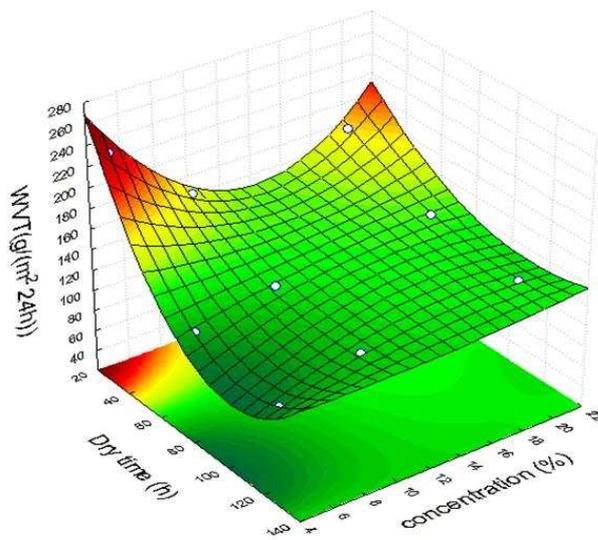


Figura 11. Ilustração gráfica do planejamento fatorial do tipo 3^2 na transmissão vapor d'água ($TVA = g/(m^2/dia^{-1})$) dos filmes isolados do polimetacrilato Eudragit[®] FS30D e oligossacarídeo γ -ciclodextrina.

Altas quantidades da ciclodextrina, dotada de baixa solubilidade em água, quando incorporada nos filmes isolados têm o potencial de interferir no processo de formação do filme, podendo levar inclusive na geração de defeitos na película. Vervoot *et al.*, (1996) investigando a inserção da inulina na formação de filmes isolados de Eudragit[®] RS100 registrou que a concentração do oligossacarídeo poderia fortemente justificar alterações na

permeabilidade dos filmes isolados. Além desse parâmetro analisado podemos também sugerir que nossos resultados podem está relacionados às diferenças existentes entre o tamanho da molécula de α e γ -ciclodextrina.

A inserção de oligo-polissacarídeos mesmo que reticulados também podem interferir no aumento da permeabilidade de filmes isolados. Codagnone *et al.* (2004), trabalharam com filmes isolados de Surelease[®] associados à goma guar fosfatada, registraram aumento da taxa de transmissão de vapor d'água proporcional e dependente da concentração do polissacarídeo reticulado (baixa solubilidade) incorporado. Bunhak *et al.* (2007), também trabalhando com filmes isolados de Surelease[®] inseriram o sulfato de condroitina reticulado (baixa solubilidade), e constataram um aumento significativo na taxa de transmissão de vapor d'água proporcional e dependente da proporção do polissacarídeo incorporado.

4.4 Determinação do Índice de Intumescimento (I%)

O índice de intumescimento foi aplicado para determinar o grau de hidratação dos filmes isolados, avaliados apenas no fluído de simulação (FSG) pH 1.2 a 37 °C \pm 2 tendo em vista a particularidade do polimetacrilato aplicado neste trabalho. A análise estatística (ANOVA) sobre o conjunto dos dados gerados nos experimentos realizados registrou diferenças não significativa ($p < 0,05$) entre as composições, quando comparadas ao controle. Ao observarmos o gráfico da Figura 12, onde está registrado o comportamento das películas de Eudragit[®] FS30D contendo oligossacarídeo α -ciclodextrina em diferentes proporções. Podemos observar que não houve elevação significativa no grau de hidratação das películas.

Inicialmente podemos atribuir o comportamento predominante observado pela utilização do polímero pH dependente Eudragit[®] FS30D, insolúvel em pH gástrico 1.2 dissolvendo-se em meio neutro a partir de pH 6.8 (IBEKWE *et al.*, 2006), bem como as propriedades atreladas as ciclodextrinas. Compostos fracamente solúveis em meio aquoso, promovendo diminuição da captação de água, e conseqüentemente dificultando o intumescimento das películas.

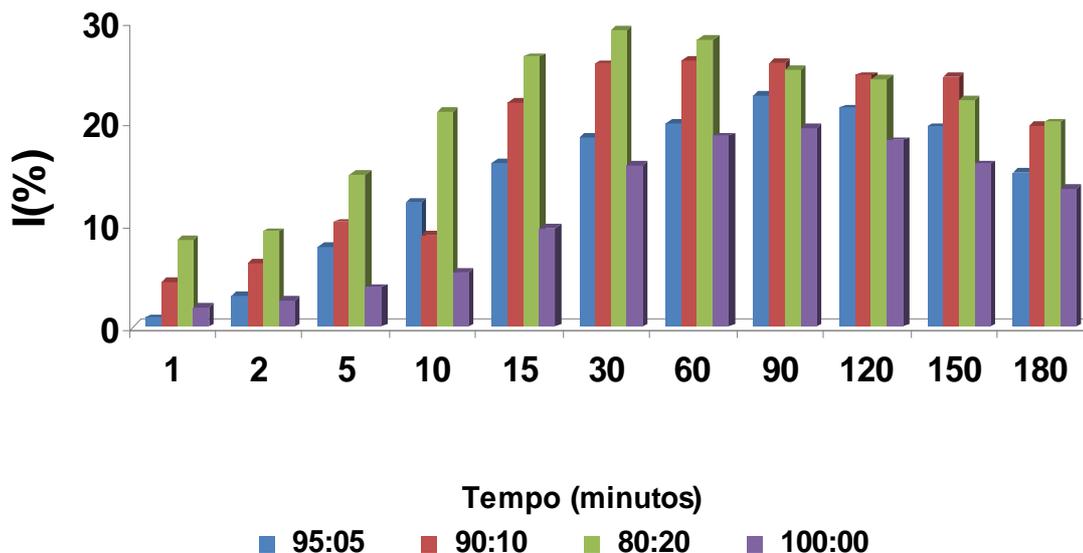


Figura 12. Representação gráfica do Índice de Intumescimento (I%) de filmes isolados do polimetacrilato Eudragit® FS30D e oligossacarídeo α -ciclodextrina (95:05; 90:10; 80:20; 100:00) em fluido de simulação gástrica pH= 1.2 a 37 °C \pm 2.

Os resultados transcritos na Figura 13, referentes à combinação do Eudragit® FS30D com o oligossacarídeo γ -ciclodextrina, registraram um discreto aumento quando comparado a α -ciclodextrina, porém não significativo quanto ao grau de hidratação, sendo proporcional e dependente ao aumento da concentração do oligossacarídeo inserido.

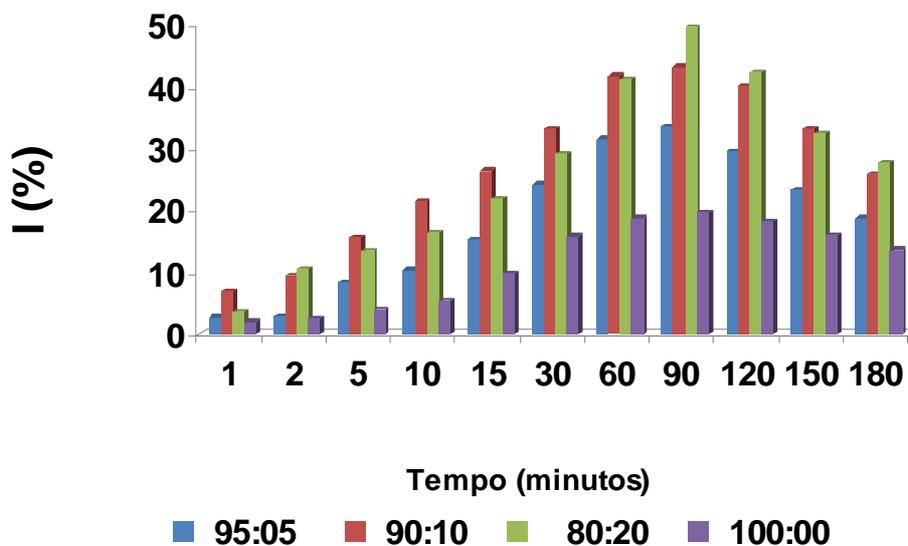


Figura 13. Representação gráfica do Índice de Intumescimento (I%) de filmes isolados do polimetacrilato Eudragit® FS30D e oligossacarídeo γ -ciclodextrina (95:05; 90:10; 80:20; 100:00) em fluido de simulação gástrica pH= 1.2 a 37 °C \pm 2.

Este fenômeno pode ser justificado pela simples observação da diferença da solubilidade em meio aquoso, existente entre α -ciclodextrina quando comparada com a γ -ciclodextrina. Apesar do polímero de base (maior participação na formação das películas) ser pH dependente, o sistema apresentou leve hidratação no fluido testado, podemos afirmar que este fenômeno será de extremo valor para que haja degradação da α ou γ -ciclodextrina incorporada à película. Esse evento facilitará o acesso das bactérias e suas enzimas presentes exclusivamente no segmento distal do TGI, garantindo o ataque do material quando aplicado pela microflora colônica, facilitando a entrega do conteúdo (fármaco).

Bunhak *et al.*, (2007) trabalhando com o sulfato de condroitina em diferentes concentrações chegaram a resultados semelhantes àqueles obtidos neste trabalho onde as características de hidratação dos filmes isolados ficaram dependentes da concentração do polissacarídeo incorporado. Da mesma forma os resultados obtidos por Oliveira & Cavalcanti (2006) apresentaram similitude aos encontrados neste estudo, onde a quantidade do oligossacarídeo incorporado influenciou na hidratação dos filmes isolados.

Akhgari e colaboradores (2006), estudando combinações do polissacarídeo inulina com diferentes tipos de polimetacrilatos, entre eles o Eudragit FS30D, constatou uma baixa hidratação em FSG, uma vez que este polímero é pH dependente e possui resistência de dissolução em pH ácido.

4.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Observando-se as micrografias obtidas das amostras dos filmes após realização do ensaio de Intumescimento (I%) em FSG (pH=1,2), conforme Figura 13, foi possível observar uma superfície homogênea e lisa, com a presença da α ou γ -ciclodextrina em meio ao filme polimérico de Eudragit[®] FS30D.

Conforme as micrografias observadas na Figura 14 referentes às amostras submetidas a hidratação em fluido de simulação gástrica, sugerem que não houve relaxamento da malha polimérica suficiente para gerar desprendimento das ciclodextrinas presentes na estrutura pelicular. Com isso confirma-se a perspectiva de que haverá controle sobre a liberação precoce do fármaco nas regiões superiores do TGI, e que a presença do oligossacarídeo proporcionará sítio-alvo-especificidade com a probabilidade de ataque específico do filme pela microflora colônica, tendo em vista a presença das ciclodextrinas.

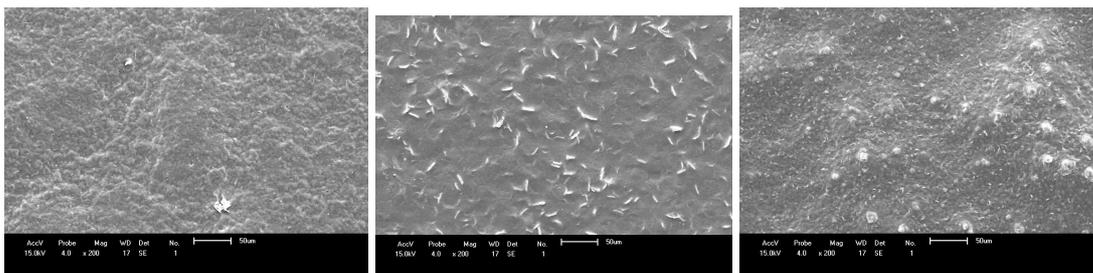


Figura 14. Micrografias dos filmes isolados de Polimetacrilato combinados com os oligossacarídeos α ou γ -ciclodextrina. Eudragit FS30D 100:00 (a); Eudragit FS30D: α -ciclodextrina 95:05 (b); Eudragit FS30D: γ -ciclodextrina 90:10 (c)

5 CONCLUSÃO

Os filmes isolados obtidos nesse trabalho envolveram a associação de polímero sintético e oligossacarídeos, representados respectivamente pelo Eudragit[®] FS30D e α e γ -ciclodextrinas, preparados pelo método “*casting process*”. Os resultados dos ensaios físico-químicos buscaram a caracterização do novo material polimérico formado a partir de filmes isolados em diferentes proporções. As combinações ensaiadas sugerem que existe limitação quanto à participação do oligossacarídeo, tendo em vista a baixa habilidade filmogênica das ciclodextrinas, sendo esta ainda dependente do tamanho da cadeia. Nas concentrações estudadas, ou seja, 95:05; 90:10 e 80:20 prevaleceu as características do polímero de base, do Eudragit FS 30D, fator extremamente relevante quanto a garantia da integridade do material candidato ao revestimento de sólidos orais. Esta habilidade do material formado sugere que quando aplicados como material de revestimento evite a liberação prematura de fármacos, garantindo manutenção durante da passagem frente nos segmentos proximais do trato gastrointestinal (presença de enzimas digestivas, motilidade e baixa faixa de pH). O aumento da concentração do oligossacarídeo promoveu maior hidratação e permeabilidade ao sistema, aliado a característica de solubilidade do Eudragit[®] FS30D em meio alcalino, constatamos que caso haja alteração do pH do meio do digestório decorrente de quadro patológico, a presença das ciclodextrinas favorecerá o ataque do sistema pela microflora colônica, caracterizando a potencialidade de sinergismo gerada pela combinação proposta. Todavia ensaios *in vitro* e/ou *in vivo* posteriores, com aplicação das diferentes combinações sugeridas em sólidos orais, poderão efetivamente identificar a melhor combinação para aplicação industrial deste novo material.

AGRADECIMENTOS

A empresa Almapal S.A. (São Paulo/SP) pela amostra do produto Eudragit® FS 30D (Evonik Industries, Alemanha); a Farmacêutica Luciana Sartor Lima Mansolleli pelas amostras α e γ Ciclodextrinas (ISP Technologies). Projeto Institucional UEM-PPG 145/2006. Ao Grupo de Materiais Poliméricos e Compósitos (*GMPC*) do Departamento de Química – UEM.

REFERÊNCIAS

- AKHGARI, A.; FARAHMAND, F.; GAREKANI, H. A.; SADEGHI, 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, n. 4, p. 307-314, 2006.
- ALEXANDER, H.; KRAULAND, M. J. A. Chitosan/cyclodextrin nanoparticles as macromolecular drug delivery system. **Int. J. Pharm.** v. 340, p. 134-142, 2007.
- BANDO, H.; MCGINITY, J. W. Physicochemical properties of enteric films prepared from aqueous dispersions and organic solutions. **Int. J. Pharm.** v. 313, p. 43-48, 2006.
- BASIT, A. W. Advances in colonic drug delivery. **Drugs** v. 65, p. 1991-2007, 2005.
- BOTT, C.; RUDOLPH, M. W.; SCHNEIDER, A. R.; 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. Therap.** v. 20, p. 347-353, 2004.
- 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. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 312-317, 2007.
- CAVALCANTI, O. A.; PETENUCCI, B.; BEDIN, A. C.; PINEDA, E. A. G.; HECHENLEITNER, A. A. W. Avaliação das propriedades de intumescimento e permeabilidade de filmes isolados de polimetacrilato contendo polissacarídeo da raiz de Lótus (*Nelumbo nucifera*). **Acta Farm. Bonaer.**, v. 23, p.53, 2004.
- CAVALCANTI, O. A.; SILVA, C. C. da; 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**, La Plata, v. 24, n. 2, p. 1-5, Apr. 2005.
- 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**, La Plata, v. 23, n. 4, p. 448-52, 2004.
- FETZNER, A.; BÖHM, S.; SCHREDER, S.; SCHUBERT, R. Degradation of raw or film-incorporated b-cyclodextrin by enzymes and colonic bacteria. **Eur. J. Pharm. Biopharm.**, v.58, p. 91-97, 2004
- FRIEND, D. R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. **Adv. Drug Deliver. Rev.**, Amsterdam, v.57, n. 2, p. 247-265, Aug. 2005.
- GRUETZMANN, R.; WAGNER, K. R. Quantification of the leaching of triethyl citrate/polysorbate 80 mixtures from Eudragit[®] RS films by differential scanning calorimetry. **J. Pharm. Biopharm.**, v. 60, p. 159-162, 2005

- HIGASHI, T.; HIRAYAMA, F.; ARIMA H.; UEKAMA K. Polypseudorotaxanes of pegylated insulin with cyclodextrins: Application to sustained release system. *Bioorg. & Medic. Chem. Lett.*, v. 17, p. 1871–1874, 2007.
- HIRAYAMA, F.;UEKAMA, K. Cyclodextrin-based controlled drug release system. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 36, p.125–141, 1999.
- 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 ileo-colonic delivery. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 308, p. 52-60, Feb. 2006.
- JAIN, A.; GUPTA Y.; JAIN, S. K. Perspectives of Biodegradable Natural for Site-Specific Drug Delivery to the Colon. *J. Pharm. Pharm. Sci* v. 10, p. 86-128, 2007.
- JI C.; XU H.; WU W. *In vitro* evaluation and pharmacokinetics in dogs of guar gum and Eudragit FS30D-coated colon-targeted pellets of indomethacin. *J. Drug Targ.* v. 15, p. 123 – 131, 2007.
- KROGARS, K.; HEINÄMÄKI, J.; VESALAHTI, J.; MARVOLA, M. M.; ANTIKAINEN, O.; YLIRUUSI, J. Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery. *Int. J. Pharm.*, v. 199, p. 187-194, 2000.
- LEOPOLD, C.S. Coated dosage forms for colon-specific drug delivery. *Pharm. Sci. Techn. Today*, v. 2, p.197-204, 1999.
- LOFTSSON, T.; DUCHÊNE, D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications. *Int. J. Pharm.* v. 329, p. 1–11, 2007.
- MUNDARGI, R. C.; PATIL, S. A.; AGNIHOTRI, S. A.; AMINABHAVI. Development of polysaccharide-based colon targeted drug delivery systems for the treatment of amoebiasis. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 33 p. 255-64, 2007.
- OLIVEIRA, F. M. de. & CAVALCANTI, O. A. Pré-Bióticos na Formação de filmes isolados de Eudragit® RS30D. Avaliação das propriedades de intumescimento e permeabilidade. *Latin American Journal of Pharmacy*, La Plat, 2007.
- ORLU, M.; CEVHER, E.; ARAMAN, A. Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges. *Int. J. Pharm.*, Amsterdam, v. 318, n. 1-2, p. 103-117, Aug. 2006.
- RAVI, V.; PRAMOD KUMAR, S. T. M. Influence of natural polymer coating on novel colon targeting drug delivery system. *J Mater Sci: Mater Méd*, 10.1007/s10856-007-3155-x, 2007.
- 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, n.6, p. 1-7, 2006.
- 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. Ciên. Farm.**, São Paulo, vol. 40, n. 3, p. 425-431, July 2004.

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

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Microbially triggered drug delivery to the colon, **Eur. J. Pharm. Sci.**, Amsterdam, v. 18, p. 3-18, 2003.

SINHA, V. R.; SINGH, A.; KUMAR, R. V.; SINGH, S.; KUMRIA, R.; BHINGE, J. R. Oral Colon-Specific Drug Delivery of Protein and Peptide Drugs. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, v. 24, p. 63–92, 2007.

[SOUTO-MAIOR, J. P. A.](#); [REIS, A. V.](#); [PEDREIRO, L. N.](#); CAVALCANTI, O. A. Phosphated pectin application in the development of films for drug delivery systems: Evaluation of permeability properties and swelling. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, , vol.44, nº.2, p.203-213, 2008

VERVOORT, L., MOOTER, G. V. den; AUGUSTIJNS, P.; BUSSON, R.; TOPPET, S.; KINGET, R. Inulin Hydrogels as Carriers for Colonic Drug Targeting: I. Synthesis and Characterization of Methacrylated Inulin and Formation. **Pharm. Res.**, Heidelberg, v. 14, n. 12, p. 1730-1737, 1997.

YANO, H.; HIRAYAMA, F.; KAMADA, M.; ARIMA, H.; UEKAMA, K. Colon-specific delivery of prednisolone-appended α -cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect after oral administration. **J Controlled Release**, v. 79 p.103–112, 2002.

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

ZOU, M.; CHENG G.; OKAMOTO H.; HAO X.; AN F.; CUI F.; DANJO K. Colon-specific drug delivery systems based on cyclodextrin prodrugs: In vivo evaluation of 5-aminosalicylic acid from its Cyclodextrin.

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](#)