

UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas



Larissa Miyuki Yida

**FILMES DE GELANA E PECTINA
RETICULADAS IONICAMENTE PARA
LIBERAÇÃO COLÔNICA**

Araraquara / SP
2014

UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Departamento de Fármacos e Medicamentos

Larissa Miyuki Yida

Filmes de gelatina e pectina reticuladas ionicamente para liberação colônica

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Farmácia-Bioquímica da Faculdade
de Ciências Farmacêuticas de
Araraquara, da Universidade Estadual
Paulista para obtenção do grau de
Farmacêutico-Bioquímico.

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Ana Dóris de Castro

Prof. Dr. Raul Cesar Evangelista (*in memoriam*)

Co-orientadora: Dr^a. Beatriz Stringhetti Ferreira Cury

Araraquara / SP

2014

Dedicatória

À minha mãe Luiza,
pelo amor incondicional e
por acreditar e investir em mim.

Agradecimentos

Agradeço os meus amados pais, Luiza Satiko Yida e Luiz Milton Yida pelo amor, educação e por todas as oportunidades que me deram. Agradeço as minhas irmãs Carolina Yumi Yida, Melissa Yida e Camila Yida, por sempre estarem ao meu lado nos momentos de felicidade e dificuldade. E as minhas tias Marina Yamamoto e Mariko Andon, por terem me apoiado e ajudado no que foi preciso durante esta jornada.

Aos meus amigos, Barbara Colatto, Bruna Ulian. Erick Urano (“Akira”), Flávio Monteiro, Janaína Barros, Márcio Weiss (“Purê”) e Rodrigo Evagelista (“Alzh”), eu agradeço pela amizade, carinho e por me proporcionarem momentos e experiências inesquecíveis em Araraquara. Obrigada por se tornarem a minha segunda família.

Ao Prof. Dr. Raul Cesar Evangelista, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho. Agradeço-o por me ensinar e ter me dado a oportunidade de conhecer a pessoa maravilhosa que foi.

Agradeço a Prof^a. Dr^a. Ana Dóris de Castro, por me acolher e guiar nesta trajetória importante da minha vida. Obrigada pelo suporte, compreensão e amizade.

Agradeço a minha co-orientadora Prof^a. Dr^a. Beatriz Stringhetti Ferreira Cury, pela paciência e orientação que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Agradeço as mestrandas e doutorandas do laboratório de Farmacotécnica, pela amizade, convívio e ajuda no desenvolvimento deste trabalho. Especialmente a Fabíola Garavello Prezotti, quem se tornou mais do que uma companheira de trabalho e tutora. Considero-a uma irmã mais velha que sempre me aconselhou e cuidou de mim, dentro e fora da faculdade.

Agradeço a Deus, pela força e coragem durante toda esta longa caminhada.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu sincero muito obrigada.

*"Viva como se fosse morrer amanhã
aprenda como se fosse viver para sempre."*

(Gandhi)

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1. Sistemas de liberação modificada de fármacos (SLF).....	12
2.2. Liberação cólon-específica	14
2.3. Goma gelana	17
2.4. Pectina.....	18
3. OBJETIVOS	21
3.1. Objetivo geral	21
3.2. Objetivos específicos	21
4. MATERIAIS E MÉTODOS:.....	22
4.1. Matérias-primas	22
4.2. Equipamentos.....	23
4.3. Metodologias	24
4.3.1 Obtenção dos filmes poliméricos	24
4.3.2. Determinação de espessura e análise macroscópica dos filmes	25
4.3.3. Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	25
4.3.4. Análise de transmissão de vapor d'água (TVA).....	25
4.3.5. Absorção de Líquido	26
4.3.6 Mucoadesão <i>in vitro</i>	27
4.3.7. Propriedades mecânicas.....	29
4.3.8. Análise estatística dos dados	31
5. RESULTADOS e DISCUSSÃO	31
5.1. Determinação da espessura e análise macroscópica dos filmes.....	31
5.2. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	34
5.3. Análise de transmissão de vapor d'água (TVA).....	39
5.4. Absorção de Líquido.....	40
5.5. Mucoadesão <i>in vitro</i>	42
5.6. Propriedades mecânicas	43
6. CONCLUSÃO.....	45
REFERÊNCIAS	47
Dados Finais	51

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Gráfico ilustrativo de variações de concentrações plasmáticas de fármacos administrados por medicamentos de liberação convencional e modificada.....	13
Figura 2: Trato gastrointestinal esquematizado (adaptado de LIU et al. (2003)).....	15
Figura 3: Estrutura molecular da goma gelana.....	18
Figura 4: Estrutura molecular da pectina (adaptado de SINHA e KUMRIA (2001)).....	19
Figura 5: Recipiente utilizado na análise de TVA.....	26
Figura 6: Procedimento do teste de mucoadesão. A. TA-XT2 - Stable Micro Systems. B. filme polimérico em contato com o disco de mucina	29
Figura 7: Análise das propriedades mecânicas. A. TA-XT2 – Stable Micro Systems. B. Sonda aplicando força sobre o filme polimérico.	30
Figura 8: Filmes poliméricos de goma gelana e pectina (1:1).....	33
Figura 9: Fotomicrografias de filmes obtidas por MEV. A) Amostra P2G1 (aumento de 500 X). B) Amostra P2G1 (aumento de 5.000 X). C) Amostra P2G1 (aumento de 20.000 X). D) Amostra P2R3G1 (aumento de 500 X). E) Amostra P2R3G1 (aumento de 1.000 X). F) Amostra P2R3G1 (aumento de 20.000 X).....	36
Figura 10: Fotomicrografias de filmes obtidas por MEV. A) Amostra P2R5G1 (aumento de 500 X). B) Amostra P2R5G1 (aumento de 3.000 X). C) Amostra P2R5G1 (aumento de 15.000 X). D) Amostra P2R5G3 (aumento de 500 X). E) Amostra P2R5G3 (aumento de 3.000 X). F) Amostra P2R5G3 (aumento de 20.000 X).....	37
Figura 11: Fotomicrografias de filmes obtidas por MEV. A) Amostra P3R5G1 (aumento de 500 X). B) Amostra P3R5G1 (aumento de 3.000 X). C) Amostra P3R5G1 (aumento de 20.000 X). D) Amostra P3R5G3 (aumento de 500 X). E) Amostra P3R5G3 (aumento de 3.000 X). F) Amostra P3R5G3 (aumento de 20.000 X).....	38
Figura 12: Transmissão de vapor d'água de filmes poliméricos de goma gelana e pectina (1:1).	40
Figura 13: Força máxima de destacamento (F _{máx}) e Trabalho de adesão (W _{ad}) dos filmes de goma gelana e pectina em mucina.....	43
Figura 14: Resistência a perfuração de filmes de goma gelana e pectina.	44
Figura 15: Alongamento durante a perfuração de filmes de goma gelana e pectina.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição dos filmes poliméricos de goma gelana e pectina (1:1).....	24
Tabela 2: Parâmetros utilizados no teste de mucoadesão em analisador universal de textura (TA-XT2).	28
Tabela 3: Parâmetros utilizados na análise das propriedades mecânicas em analisador universal de textura (TA-XT2).	29
Tabela 4: Análise macroscópica e espessura dos filmes poliméricos de goma gelana e pectina (1:1)	32
Tabela 5: Porcentagem de absorção de líquido por filmes poliméricos em diferentes pHs	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Área
Ap	Alongamento durante a perfuração
D	Diâmetro
F	Força
DDS	<i>Drug Delivery Systems</i>
h	Hora
kg	Quilograma
kPa	QuiloPascal
L	Litro
m	Massa
mg	Miligrama
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetro
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
N	Newton
r	raio
rpm	Rotação por minuto
Rp	Resistência à perfuração
s	Segundo
UR	Umidade Relativa
SLF	Sistemas de Liberação modificada de Fármacos
TGI	Trato Gastrointestinal
TVA	Transmissão de Vapor d'água
V	Volume médio

LISTA DE SÍMBOLOS

$F_{\text{máx}}$	Força máxima
n	número de amostras
$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
P_0	Pressão de vapor de água pura
w	Fluxo de massa
W_{ad}	Trabalho de adesão
x	espessura média
X	vezes
π	pi
$\%$	Porcentagem

RESUMO

O cólon tem sido explorado nas últimas décadas como sítio de liberação de fármacos. A goma gelana e a pectina são polissacarídeos hidrofílicos naturais promissores para a obtenção de sistemas de liberação cólon-específica de fármacos, uma vez que são degradados especificamente por enzimas produzidas pela microbiota deste órgão. Filmes poliméricos apresentam grande aplicação no revestimento de formas farmacêuticas sólidas e podem permitir o controle das taxas de liberação de fármacos e/ou seu direcionamento para um órgão específico. Além disso, modificações químicas como a reticulação iônica podem alterar propriedades físico-químicas como reduzir a hidrofília do sistema.

Neste trabalho foram obtidos e caracterizados filmes de goma gelana e pectina reticuladas ionicamente com cátion trivalente (Al^{3+}). Os efeitos da concentração de polímeros, agente reticulante e plastificante (glicerol) utilizados na preparação das amostras foram avaliados a partir da caracterização das propriedades mecânicas, físicas e químicas dos filmes. A análise macroscópica revelou filmes flexíveis, homogêneos e translúcidos e a análise por microscopia eletrônica de varredura mostrou que a reticulação contribuiu para a formação de filmes com superfícies rugosas. Os baixos valores de transmissão de vapor d'água obtidos indicam a possibilidade de uma importante proteção contra a umidade. A absorção de líquido pH-dependente dos filmes foi demonstrada e a menor absorção de líquido em meio ácido deve garantir uma proteção da forma farmacêutica, quando em contato com o meio gástrico. Os filmes se mostraram bastante mucoadesivos, o que deve favorecer a retenção da forma farmacêutica no sítio alvo e as características mecânicas se mostraram favoráveis para a elaboração de filmes para revestimento de formas farmacêuticas sólidas.

1. INTRODUÇÃO

Sistemas de liberação cólon específicos tem sido alvo de importantes pesquisas nas últimas décadas (PEPPERCORN e GOLDMAN, 1972; DEW *et al.*, 1982; JAIN *et al.*, 2007), uma vez que o cólon é um sítio que apresenta pH próximo ao neutro, tempo de trânsito mais longo, além de ser altamente vascularizado e com grande capacidade de absorção (JAIN *et al.*, 2007).

O interesse por esse órgão como alvo para liberação de fármacos surgiu a partir da dificuldade do tratamento de patologias que afetam esta região como colite ulcerativa, doença de Crohn e câncer colônico, além de ser uma região altamente vascularizada que possibilita a absorção do fármaco para uma ação sistêmica. As principais técnicas desenvolvidas e estudadas para o desenvolvimento de sistemas de liberação cólon específicos atualmente envolvem sistemas matriciais, pró-fármacos e revestimentos que permitem a liberação do fármaco de modo tempo-dependente, pH-dependente ou que exploram a degradação enzimática específica pelas bactérias presentes na microbiota colônica (SINHA e KUMRIA, 2001).

Os sistemas de liberação modificada destinados à via oral têm sido amplamente estudados devido às vantagens apresentadas por essa via de administração. É uma via mais cômoda e de fácil administração; o esquema terapêutico pode ser simplificado e há flexibilidade na posologia. Além disso, não requer esterilidade, como no caso dos injetáveis, minimizando custos no processo de produção e evita os desconfortos causados por injeções das vias parenterais, fatores que aumentam a adesão do paciente ao tratamento (PINTO, 2010; ISHA *et al.*, 2012).

Os polímeros naturais têm sido muito utilizados no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada; a maioria tem origem vegetal, são biodegradáveis, podem ser digeridos

por enzimas produzidas por bactérias intestinais e são compostos por diversos grupamentos capazes de serem modificados quimicamente, admitindo uma variação no peso molecular e na composição química, além de serem estáveis e atóxicos (BHARDWAJ *et al.*, 2000; BANERJEE *et al.*, 2012).

A pectina e a goma gelana são polissacarídeos naturais promissores para a obtenção de sistemas de liberação cólon-específica de fármacos uma vez que apresentam degradação específica por enzimas produzidas por microorganismos da microbiota colônica (BASIT e MCCONNELL, 2011) e são capazes de formar géis que agem como uma barreira controladora da taxa de liberação de fármacos (ONOFRE *et al.*, 2009). Contudo, possuem como característica a hidrossolubilidade, que pode ser reduzida através de modificações químicas, como a reticulação iônica, a fim de evitar a liberação prematura do fármaco nas porções superiores do TGI (JAIN *et al.*, 2007).

Filmes poliméricos apresentam grande aplicação no revestimento de formas farmacêuticas sólidas, portanto, filmes compostos por goma gelana e pectina reticuladas ionicamente representam uma estratégia promissora para a obtenção de formas farmacêuticas de liberação modificada, especialmente para liberação cólon-específica de fármacos, uma vez que o sistema deve apresentar reduzida solubilidade nas porções superiores do TGI e sofrer degradação específica em meio colônico.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Sistemas de liberação modificada de fármacos (SLF)

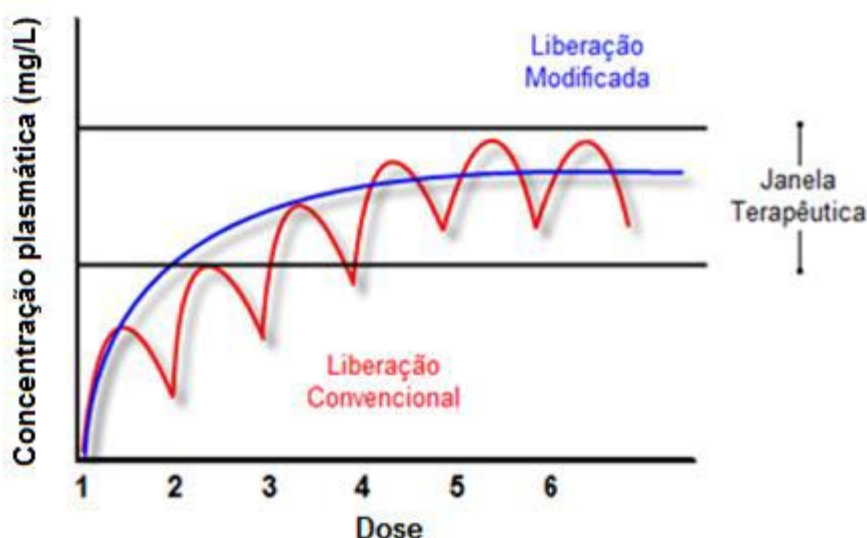
O fármaco é o responsável pelo efeito terapêutico de um medicamento, podendo ele estar isolado ou associado com mais de um fármaco na forma farmacêutica. Quando o medicamento é administrado pela via oral é necessário que o fármaco seja liberado da forma

farmacêutica, solubilize nos fluídos do TGI para que então desempenhe a sua atividade terapêutica de forma local, ou então, seja absorvido para desempenhar um efeito sistêmico (AULTON, 2005).

A liberação do fármaco pode ocorrer de forma convencional ou modificada. Na forma convencional, a liberação é imediata e quando a posologia (dose e frequência das administrações) é obedecida corretamente, a concentração plasmática do fármaco deve atingir um estado estacionário dentro da janela terapêutica, intervalo em que se pode observar uma eficácia máxima do efeito terapêutico e um risco mínimo de efeitos adversos (Figura 1).

No entanto, a liberação convencional possui desvantagens, como por exemplo, a impossibilidade de interrupção do efeito em caso de toxicidade, dificuldade de adaptação da posologia devido à variabilidade farmacocinética interindividual, aumento do risco de causar efeitos colaterais e efeito subterapêutico, além de restringir a aplicação para fármacos que, no trato gastrointestinal, possuem baixo tempo de meia-vida ou absorção ou são altamente suscetíveis à degradação por enzimas digestivas (LIU *et al.*, 2003; DE LYRA *et al.*, 2007).

Figura 1: Gráfico ilustrativo de variações de concentrações plasmáticas de fármacos administrados por medicamentos de liberação convencional e modificada.



Os Sistemas de liberação modificada de fármacos (SLF) ou *Drug Delivery Systems* (DDS) são desenvolvidos com o intuito de controlar a quantidade e/ou a velocidade de liberação do fármaco, podendo sustentar a concentração plasmática ou controlar o sítio de liberação (controle temporal ou espacial).

Inúmeras estratégias podem ser utilizadas na formulação de SLF, entre elas encontra-se a utilização de polímeros que exercem atividade direta na liberação modificada de fármacos. Os revestimentos entéricos compostos por polímeros possibilitam a obtenção de um sistema gastrorresistente, cuja liberação retardada permite veicular fármacos que sofrem degradação ou são pouco solúveis nas condições da porção superior do TGI (SINHA e KUMRIA, 2001; JONES, 2004).

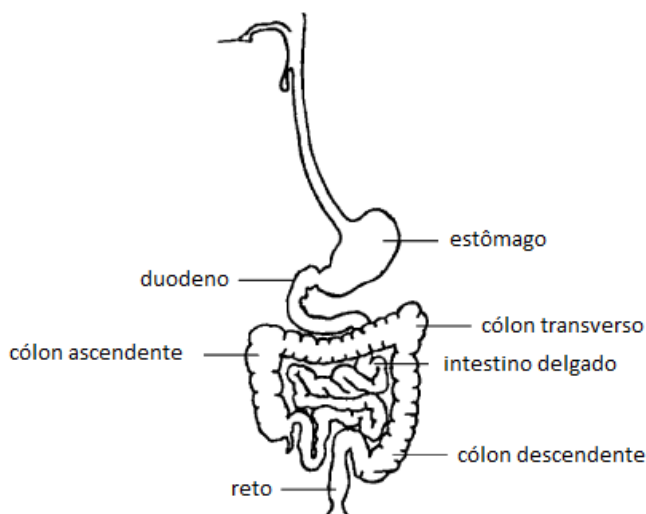
Os sistemas de liberação sítio-específicos são capazes de liberar o fármaco em um órgão ou tecido alvo onde desempenhará o seu efeito farmacológico ou será melhor absorvido, constituindo uma ferramenta importante para a otimização do efeito terapêutico, melhora da biodisponibilidade do fármaco e redução da toxicidade, dos efeitos adversos e da dose administrada, características importantes principalmente no tratamento de doenças como câncer, doenças infecciosas e parasitárias, na aplicação de vacinas e terapias gênicas (DE LYRA *et al.*, 2007; VILLANOVA *et al.*, 2010).

2.2. Liberação cólon-específica

O trato gastrointestinal (TGI) é um tubo oco que se estende da cavidade bucal ao ânus, sendo também chamado de canal alimentar. É especializado em extrair e absorver os macronutrientes, micronutrientes e água dos alimentos necessários ao organismo. Também serve como uma barreira física e imunológica contra os microrganismos ou qualquer material estranho consumido com os alimentos ou formado durante sua passagem pelo TGI. Para

desempenhar essas funções o TGI é diferenciado em órgãos que possuem funções distintas (LIU *et al.*, 2003). Na Figura 2, pode-se visualizar um esquema do trato gastrointestinal.

Figura 2: Trato gastrointestinal esquematizado (adaptado de LIU *et al.* (2003)).



O cólon encontra-se na porção distal do TGI. Ao vetorizar um fármaco para este sítio de liberação, é necessário atravessar a parte superior do TGI garantindo que ocorra pouca ou nenhuma desintegração da forma farmacêutica ou dissolução do fármaco. Em muitas pesquisas, o cólon é utilizado como sítio alvo a fim de aprimorar tratamentos de patologias locais, como inflamações e neoplasias malignas. Com o passar dos anos, o interesse por essa região aumentou, sendo utilizada como sítio de liberação para tratamentos sistêmicos e metabolização de fármacos por enzimas presentes no epitélio (RATHBONE *et al.*, 2002; WILSON e CROWLEY, 2011).

A liberação cólon-específica pode ser alcançada através de diferentes estratégias, como uso de revestimentos com degradação pH e/ou tempo dependentes, síntese de pró-fármacos, sistemas osmóticos e sistemas degradáveis pela microbiota colônica. Devido à grande variabilidade de tempo de trânsito e valores de pH ao longo do TGI, a liberação

baseada em degradação enzimática específica representa uma alternativa mais segura (SINHA e KUMRIA, 2001; MAIOR *et al.*, 2008).

Em sistemas tempo-dependente, o fármaco é liberado após um intervalo de tempo estipulado com base no tempo de trânsito do TGI. Dentre os sistemas tempo-dependente, existe a liberação prolongada e a liberação retardada. O primeiro caso refere-se a formulações que disponibilizam o fármaco gradualmente por um período prolongado permitindo a redução da frequência de dose, quando comparadas com as formas farmacêuticas convencionais. A liberação retardada permite que a liberação do fármaco não se inicie imediatamente após a administração (USP 24-NF 19. United States Pharmacopeia, 2000).

Os sistemas pH-dependentes são fundamentados nos valores de pH característicos de cada porção do TGI, assim, a liberação do fármaco ocorrerá quando o revestimento encontrar o seu pH de dissolução. A região do cólon apresenta um pH levemente superior à região distal do intestino delgado, podendo ocorrer uma degradação precoce ao esperado, portanto é necessário utilizar polímeros sensíveis à mudança de pH, resistindo tanto ao pH ácido do estômago, como ao pH do intestino delgado ($\text{pH} = 6,5 \pm 0,5$) (WILSON e CROWLEY, 2011). As interferências como variações intraindividuais e a presença de alimentos ou não no TGI podem alterar o pH fisiológico, o que os tornam pouco confiáveis em termos de liberação sítio-específica (JAIN *et al.*, 2007).

Pró-fármaco é um derivado farmacológico inativo ou substancialmente inativo, que ao passar por uma biotransformação *in vivo* produz metabólitos ativos. É possível produzir um pró-fármaco com liberação específica no cólon ao conjugar o fármaco com um transportador resistente ao meio gástrico e capaz de sofrer clivagem por enzimas colônicas. A sulfasalazina, por exemplo, é comercializada como um pró-fármaco utilizada na doença de Crohn e colite ulcerativa (RILEY e TURNBERG, 1990).

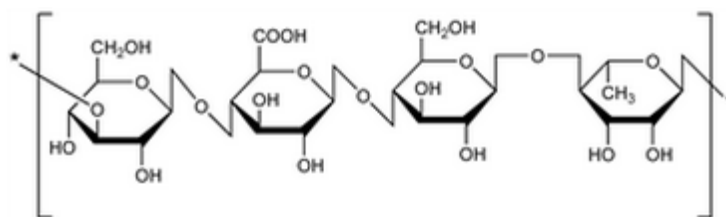
A microbiota do cólon é característica, apresenta inúmeras bactérias anaeróbicas capazes de sintetizarem enzimas hidrolíticas e redutoras. Dentre as enzimas produzidas pela microbiota colônica estão azoredutases, glicosidades, dextranases, nitroredutases, esterases e amidases, que podem ser exploradas para a liberação colônica. A quitosana, a amilose e a pectina são exemplos de polissacarídeos que possuem degradação específica no cólon (FREIRE *et al.*, 2006).

2.3. Goma gelana

A goma gelana é um polissacarídeo heterogêneo, linear e aniônico, sendo a cadeia principal composta por β -D-glucopirranose, β -D-ácido glucurônico e L-ramnose. Descoberta em 1977, após uma pesquisa com mais de 30.000 bactérias isoladas, pode ser obtida através da secreção extracelular da bactéria *Sphingomonas elodea* através de um processo anaeróbico (JANSSON *et al.*, 1983). Devido às suas características reológicas, esse polissacarídeo é muito utilizado atualmente tanto na indústria alimentícia, como agente geleificante, quanto na indústria farmacêutica, como desintegrante, agente de revestimento ou formador de matriz para liberação controlada (SANTUCCI *et al.*, 1996; VILLANOVA *et al.*, 2010).

A goma gelana encontra-se disponível em duas formas, a natural e a comercial, diferenciando-se pela presença de dois substituintes acil na forma natural e a ausência destes substituintes na forma comercial, sendo comercializados com os nomes de Kelcogel[®] e Gelrite[®]. A deacilação pode ser feita a partir de uma reação com álcalis. A alta acilação da cadeia permite a obtenção de produtos leves, elásticos e géis não-quebradiços, enquanto que a baixa acilação produz produtos firmes, inelásticos e géis quebradiços (ALHAIQUE *et al.*, 1996). A Figura 3 mostra a estrutura molecular da goma gelana.

Figura 3: Estrutura molecular da goma gelana



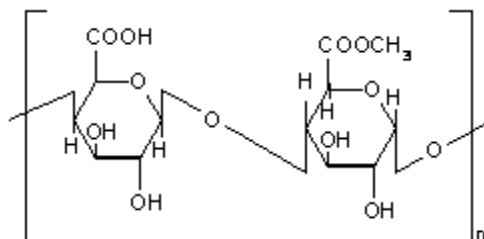
Este polissacarídeo diferencia-se dos demais pela sua capacidade de formar gel em baixas concentrações e na presença de cátions, sendo este gel resistente a condições ácidas e temperaturas excessivamente altas ou baixas (BABU *et al.*, 2010).

Smith e co-autores (2010) analisaram o comportamento de filmes contendo goma gelana utilizado no revestimento de comprimido em solução ácida de HCl (pH=1,2) e em solução tampão (pH=6,8). O comprimido revestido com goma gelana teve a sua forma preservada por duas horas em solução ácida enquanto que em contato com a solução tampão apresentou desintegração (SMITH *et al.*, 2010). O que demonstra a aplicabilidade deste polímero em revestimentos para liberação cólon-específica de fármacos.

2.4. Pectina

A pectina é um polissacarídeo hidrossolúvel heterogêneo, de origem vegetal, linear e aniônico, composto por α -1,4 D-ácido galacturônico e α -1,2 L-ramnose, com cadeias laterais de D-galactose e L-arabinose. É resistente no meio gástrico e degradável no meio colônico por enzimas bacterianas. É composto basicamente de ácido galacturônico e metil ésteres e está presente em alimentos, em frutas e vegetais (JAIN *et al.*, 2007). Na Figura 4, está representada a estrutura molecular da pectina.

Figura 4: Estrutura molecular da pectina (adaptado de SINHA e KUMRIA (2001))



A pectina com alto grau de metoxilação é indicada para sistemas de liberação cólon específicos, devido à especificidade de degradação por enzimas colônicas, porém ela possui características desvantajosas, como a baixa plastoelasticidade e elevada hidrossolubilidade (RATHBONE *et al.*, 2002). A pectina com baixo grau de metoxilação pode ser reticulada com cátions divalentes, geralmente cálcio ou zinco; entretanto, poucos trabalhos relatam o uso de íons trivalentes. Estudos *in vitro* demonstraram que pellets de teofilina revestidos com pectina tratada com íons de cálcio apresentaram uma liberação pH-dependente 12 vezes mais lenta em comparação com as amostras não revestidas (SRIAMORNSAK *et al.*, 1997).

Estudos realizados por nosso grupo de pesquisa demonstraram que microesferas de goma gelana e pectina reticuladas com Al^{3+} apresentaram elevada capacidade mucoadesiva e redução do intumescimento e das taxas de liberação em meio ácido, prolongando a liberação do fármaco (cetoprofeno) por até 6h em solução tampão que simulava o pH do meio entérico, destacando-se o fato de que a forma esférica das partículas permaneceu intacta durante todo o ensaio (PREZOTTI, 2013; PREZOTTI *et al.*, 2014).

Assim sendo, o presente trabalho tem como objetivo a obtenção e caracterização de filmes de goma gelana e pectina reticuladas ionicamente com Al^{3+} destinados ao revestimento

de formas farmacêuticas, possibilitando a elaboração de um sistema de liberação cólon-específica de fármacos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

O presente trabalho teve como objetivo a obtenção e caracterização de filmes poliméricos de goma gelana e pectina reticuladas ionicamente como filmes de revestimento de sistemas de liberação específica no cólon.

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Obter filmes poliméricos de goma gelana e pectina reticuladas com íons de Al^{3+} .
- ✓ Realizar a caracterização das propriedades físicas macroscópicas e microscópicas, mecânicas e químicas.
- ✓ Verificar o efeito das diferentes concentrações de polímero, reticulante e plastificante em relação às características avaliadas do filme polimérico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS:

4.1. Matérias-primas

- ✓ Goma gelana Kelcogel® CG-LA (CPKelco);
- ✓ Pectina LM 5206-CS (GENU®, CPKelco);
- ✓ Água purificada (origem: Laboratório de Farmacotécnica);
- ✓ Glicerina P.A. (Vetec);
- ✓ Cloreto de alumínio hexahidratado (Vetec);
- ✓ Fosfato de potássio monobásico (Vetec);
- ✓ Hidróxido de sódio P.A. (Dinâmica);
- ✓ Ácido clorídrico 37% P.A. (Quimis);
- ✓ Mucina tipo II de intestino de porco (Sigma).

4.2. Equipamentos

- ✓ Ultraturrax (SPlabor, modelo: Euro-ST D S1);
- ✓ agitador magnético (Fisatom, modelo: 752A);
- ✓ micrômetro digital (Mitutoyo[®]);
- ✓ balança analítica (Shimadzu, modelo: AW 220 e Mettler Toledo, modelo: AB 265);
- ✓ banho de ultrassom (Unique, modelo: USC 2800A);
- ✓ bomba de vácuo (Thermo Fischer Scientific, modelo: refriger.vapor trap.);
- ✓ microscópio eletrônico de varredura (Field Emission Scanning Electron Microscope JEOL, modelo: JSM-7500F);
- ✓ analisador universal de textura (Stable Micro Systems, modelo: TA-XT2).

4.3. Metodologias

4.3.1 Obtenção dos filmes poliméricos

Os filmes foram obtidos a partir de dispersões aquosas de misturas goma gelana:pectina (1:1) em diferentes concentrações (2% ou 3%, m/v), com adição de glicerol como plastificante (1% ou 3%, m/v). Após a homogeneização sob agitação magnética (60 °C), adicionou-se o agente reticulante AlCl_3 (3% ou 5%, m/m), sob agitação em Ultraturrax (11.000 rpm, 10 min). A dispersão reticulada foi colocada em banho de ultrassom (25 min) para a remoção de bolhas de ar. Alíquotas de 10 mL foram depositadas em placas de Petri plásticas (15 x 90 mm) e os filmes poliméricos foram obtidos pelo método de evaporação do solvente, em temperatura ambiente. Filmes sem a adição de agente reticulante foram obtidos como controle. A Tabela 1 apresenta a composição dos filmes de goma gelana e pectina.

Tabela 1: Composição dos filmes poliméricos de goma gelana e pectina (1:1).

Filme	% polímero (m/v)	% reticulante (m/m)	% glicerol (m/v)
P2R3G1	2	3	1
P2R3G3	2	3	3
P2R5G1	2	5	1
P2R5G3	2	5	3
P3R3G1	3	3	1
P3R3G3	3	3	3
P3R5G1	3	5	1
P3R5G3	3	5	3
P2G1	2	0	1
P2G3	2	0	3
P3G1	3	0	1
P3G3	3	0	3

4.3.2. Determinação de espessura e análise macroscópica dos filmes

A espessura foi avaliada em cinco diferentes pontos aleatórios de cada filme (n=5), utilizando-se micrômetro digital (Mitutoyo®). A análise macroscópica dos filmes teve como objetivo a detecção da presença de bolhas, fissuras e/ou rachaduras, a fim de garantir a integridade dos filmes.

4.3.3. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia de superfície dos filmes foi analisada em microscópio eletrônico de varredura (JEOL JSM-7500F). As amostras foram fixadas com fita carbono dupla face e recobertas com ouro em pó e fotomicrografias foram obtidas em ampliação adequada para a visualização da morfologia da superfície dos filmes poliméricos.

4.3.4. Análise de transmissão de vapor d'água (TVA)

A transmissão de vapor d'água através dos filmes foi determinada gravimetricamente a partir do perfil de perda de massa em função do tempo (AKHGARI *et al.*, 2006). Peças circulares dos filmes, cujas espessuras foram previamente determinadas, foram firmemente fixadas no topo de recipientes de vidro (aberturas circulares de 11 mm de diâmetro) contendo 10 mL de água destilada (100% UR), conforme ilustra a Figura 5 e armazenados em dessecador contendo sílica gel (0% UR).

Figura 5: Recipiente utilizado na análise de TVA



Os frascos foram pesados em balança analítica após 24, 48, 72, 96 e 120 h, a fim de se determinar a perda de massa em função do tempo. A transmissão de vapor d'água (TVA) foi calculada a partir da equação 1:

Equação 1:

$$TVA = \frac{w \cdot x}{A \cdot P_0 (UR_1 - UR_2)}$$

Em que, w é o fluxo de massa (g/h) obtido da inclinação da curva massa *versus* tempo; x é a espessura média do filme (mm); A é a área de superfície do filme exposta ao permeante (m^2), P_0 é a pressão de vapor da água pura (3,159 KPa a 25°C); ($UR_1 - UR_2$) é o gradiente de umidade relativa.

4.3.5. Absorção de Líquido

Para realizar o teste de absorção de líquido em dispositivo de Enslin, uma secção previamente pesada das amostras foi cuidadosamente disposta sobre a placa do funil do dispositivo e, após períodos de 1, 2, 5, 10, 30, 60 e 90 minutos, foi mensurada a quantidade de

líquido absorvido. O teste foi conduzido em soluções que simulam o pH dos meios gástrico (HCl 0,1N, pH 2,0), entérico (tampão fosfato pH 7,4) e colônico (tampão fosfato pH 6,0). O teste foi realizado em triplicata e os resultados expressos pela porcentagem de absorção de líquido (AL%) da amostra, calculado a partir da equação 2:

$$\text{Equação 2:} \quad AL\% = \frac{V}{m} \times 100$$

Em que, V é o volume médio absorvido pela amostra (mL) e m é a massa média inicial da amostra (g).

4.3.6 Mucoadesão *in vitro*

A propriedade mucoadesiva dos filmes foi avaliada em analisador universal de textura (TA-XT2 - Stable Micro Systems).

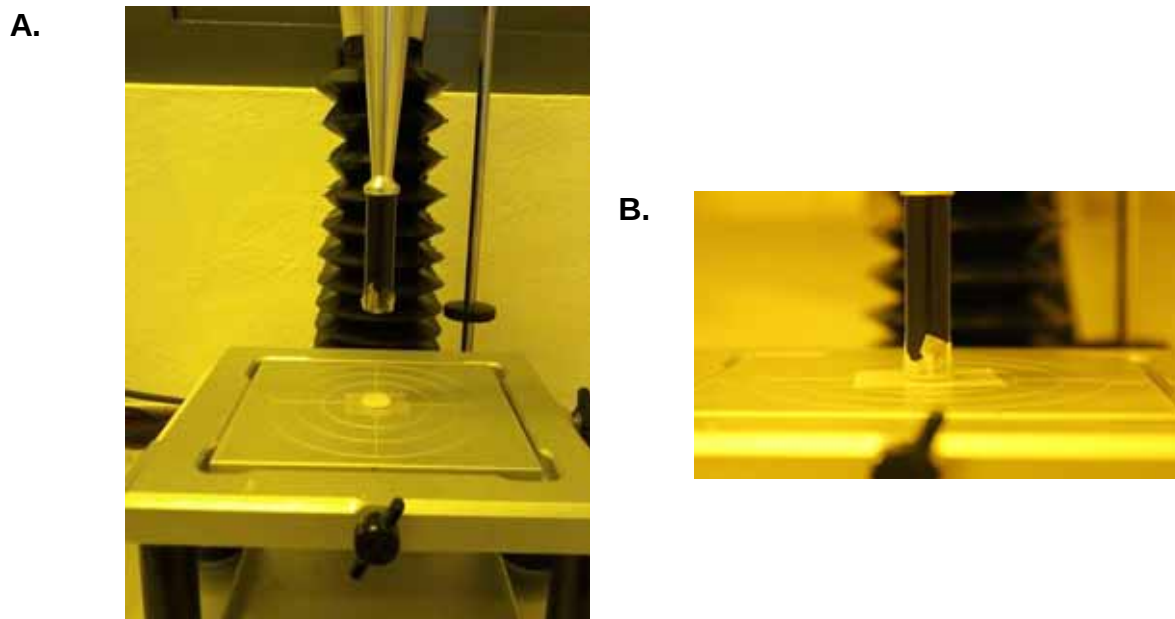
O equipamento é composto por uma probe de 10 mm de diâmetro, na qual foi fixada a amostra (filme polimérico) e um suporte em que foi fixado o disco de mucina umedecido com solução tampão fosfato (pH 6,0), a 37°C. A probe é deslocada verticalmente para baixo com uma velocidade de 1,5 mm/s (velocidade de pré-teste) até atingir a força de gatilho (1,96133 N). A amostra foi pressionada sobre o disco de mucina com uma força de 2,451663 N (força aplicada) por 100 s (tempo de contato) para permitir o estabelecimento das interações mucoadesivas entre os materiais (Figura 6). Em seguida, a probe é deslocada verticalmente para cima com uma velocidade de 0,5 mm/s (velocidade pós-teste) até atingir uma distância de 80 mm da amostra.

Durante o retorno da probe, a ligação mucoadesiva entre a mucina e a amostra é mensurada através da força detectada pelo equipamento. Desta forma, o desempenho mucoadesivo dos filmes foi avaliado a partir da determinação da Força máxima de destacamento ($F_{\text{máx}}$, N) e do Trabalho de adesão (W_{ad} , N.mm) calculados. Os parâmetros utilizados no teste estão apresentados na tabela a seguir:

Tabela 2: Parâmetros utilizados no teste de mucoadesão em analisador universal de textura (TA-XT2).

PARÂMETROS DO TESTE DE MUCOADESÃO	
Velocidade de pré-teste	1,5 mm/s
Força de gatilho	1,96133 N
Força aplicada	2,451663 N
Tempo de contato	100 s
Velocidade pós-teste	0,5 mm/s
Velocidade do teste	0,5 mm/s
Distância de retorno	80 mm

Figura 6: Procedimento do teste de mucoadesão. A. TA-XT2 - Stable Micro Systems. B. filme polimérico em contato com o disco de mucina



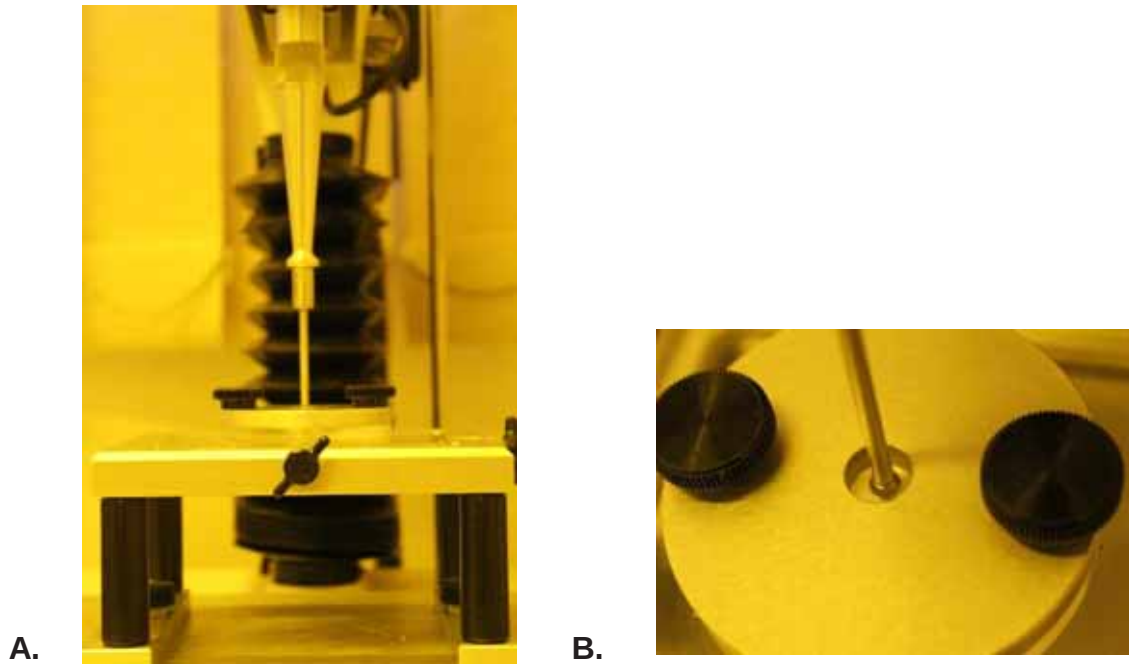
4.3.7. Propriedades mecânicas

As propriedades mecânicas dos filmes foram avaliadas em analisador universal de textura (TA-XT2 - Stable Micro Systems) equipado com prova em aço inoxidável com ponteira esférica (D= 5mm). Secções dos filmes (n=6) foram fixadas em suporte metálico (Film Support Rig[®]) com orifício circular de 10mm de diâmetro.

Tabela 3: Parâmetros utilizados na análise das propriedades mecânicas em analisador universal de textura (TA-XT2).

PARÂMETROS DO TESTE DE PROPRIEDADES MECÂNICAS	
Velocidade de pré-teste	2,0 mm/s
Força de gatilho	0,0001 kg
Sensibilidade de rompimento	0,0005 kg
Velocidade do teste	1,0 mm/s

Figura 7: Análise das propriedades mecânicas. A. TA-XT2 – Stable Micro Systems. B. Sonda aplicando força sobre o filme polimérico.



A sonda metálica desce perpendicularmente à superfície do filme com velocidade de 2,0 mm/s. Após atingir a força de gatilho, essa velocidade é alterada para 1,0 mm/s até o rompimento do filme (Figura 7). A força mensurada e a distância percorrida pela sonda entre o início do contato com a amostra até o seu rompimento é registrado em um gráfico de Força *versus* Deslocamento (N x mm). Os dados obtidos foram utilizados para determinar a resistência à perfuração (R_p) e o alongamento na perfuração (A_p), a partir das seguintes equações:

Equação 3:
$$R_p = \frac{F}{A}$$

Em que, F é a força requerida para a ruptura do filme e A é a área da secção do filme transversal do filme ($A = 2r\delta$, em que r é o raio do orifício circular e δ é a espessura do filme).

Equação 4:
$$A_p \% = \frac{\sqrt{r^2 + d^2} - r}{r} \cdot 100$$

Em que, r (mm) é o raio do filme exposto no orifício da placa e d (mm) o deslocamento do dispositivo do ponto de contato até a ruptura do filme.

4.3.8. Análise estatística dos dados

Realizou-se análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey, com nível de significância de 5%.

5. RESULTADOS e DISCUSSÃO

5.1. Determinação da espessura e análise macroscópica dos filmes

Pela análise macroscópica foi possível observar uma influência nas características dos filmes com o aumento das concentrações utilizadas de polímero, reticulante e plastificante. Enquanto que, a espessura dos filmes apresentaram uma variação significativa apenas com o aumento das concentrações de reticulante e polímero propostas neste trabalho.

Os filmes compostos por 3% de glicerol se mostraram mais flexíveis do que os compostos por 1% (Tabela 4). Isso ocorreu devido à atividade plastificante do glicerol, que tem como função aumentar a flexibilidade dos filmes poliméricos, pois ele é capaz de enfraquecer as forças intermoleculares e aumentar a quantidade de água livre nas formas farmacêuticas, permitindo assim uma movimentação mais livre das moléculas (GUTIÉRREZ-ROCCA e MCGINITY, 1994).

Nas amostras com 5% de reticulante, pode-se observar a presença de algumas bolhas incorporadas. As dispersões poliméricas compostas por essa concentração de reticulante apresentaram uma alta viscosidade que dificultou a remoção das bolhas incorporadas na fase

de reticulação da obtenção dos filmes. A reticulação iônica promove uma quelação do íon entre as cadeias poliméricas da pectina, promovendo um aumento na capacidade de geleificação (KOHN, 1975) .

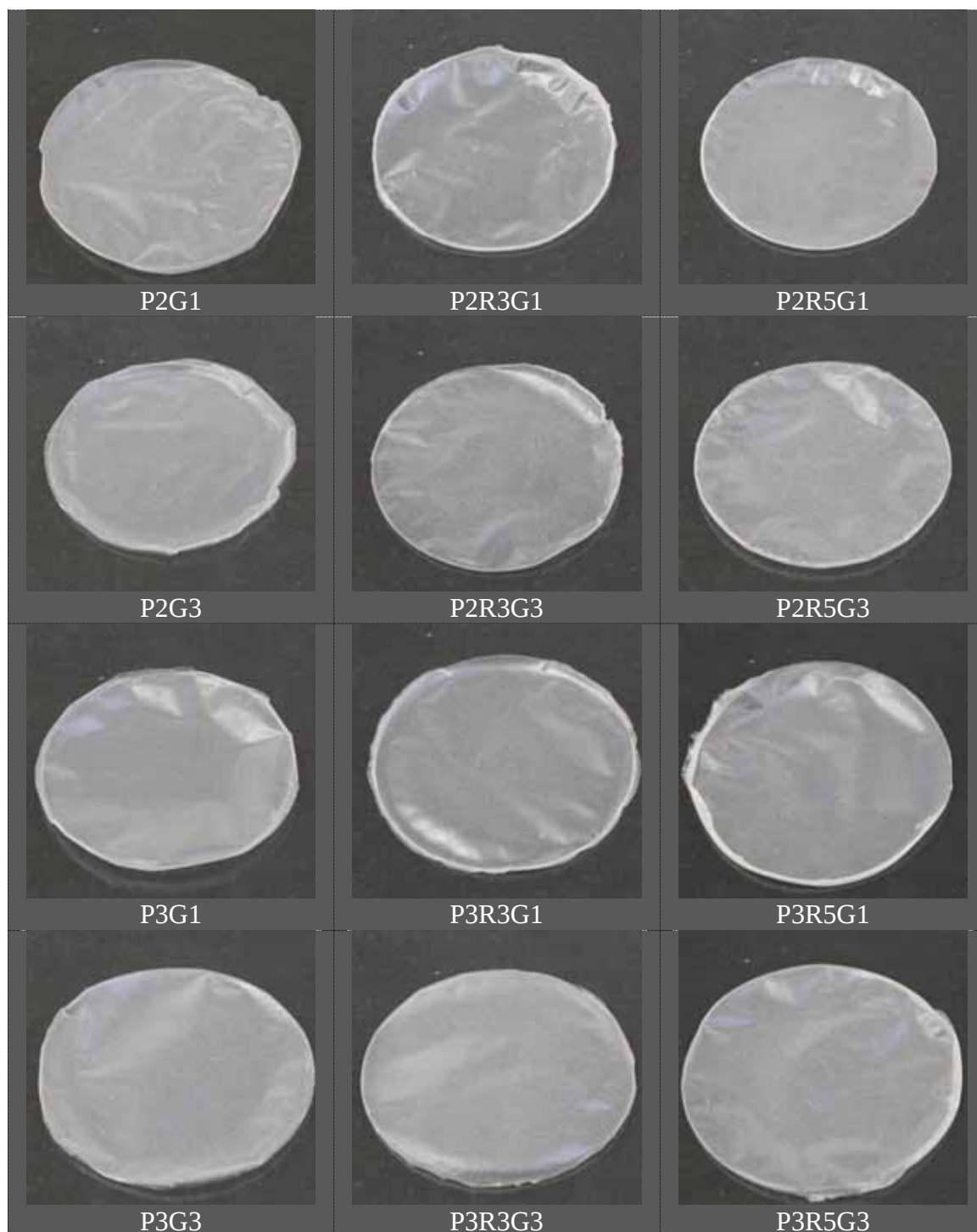
O aumento na concentração de polímero na dispersão, resultou na obtenção de filmes levemente mais opacos, devido ao aumento da massa polimérica presente por volume de dispersão. De forma geral, todas as amostras se apresentaram íntegras e sem rachaduras (Figura 8).

Tabela 4: Análise macroscópica e espessura dos filmes poliméricos de goma gelana e pectina (1:1)

Filme	Fissuras e/ou rachaduras	Bolhas de ar	Transparência	Flexibilidade	Espessura (mm)
P2G1	0	0	++	++	0,043 ± 0,005
P2R3G1	0	0	++	++	0,040 ± 0,005
P2R5G1	0	+	++	++	0,041 ± 0,006
P2G3	0	0	++	++++	0,058 ± 0,005
P2R3G3	0	0	++	+++	0,049 ± 0,011
P2R5G3	0	+	++	+++	0,060 ± 0,005
P3G1	0	0	+	++	0,049 ± 0,005
P3R3G1	0	0	+	++	0,047 ± 0,005
P3R5G1	0	+	+	++	0,060 ± 0,072
P3G3	0	0	+	+++	0,069 ± 0,006
P3R3G3	0	0	+	++	0,069 ± 0,012
P3R5G3	0	++	+	++	0,063 ± 0,007

*+ muito pouco, ++ pouco, +++ médio, ++++ alto

Figura 8: Filmes poliméricos de goma gelana e pectina (1:1).



Ao comparar a espessura dos filmes obtidos com diferentes concentrações de reticulante, observou-se que os filmes obtidos com a menor concentração de reticulante testada (R3) apresentaram uma espessura maior em relação ao controle (filme polimérico não reticulado) e menor em relação aos filmes obtidos com a maior concentração de reticulante

testada (R5). Exceto a amostra composta por 3% de polímero e de plastificante apresentou uma resposta diferente, o filme P3R3G3 não apresentou uma diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) em relação ao controle e ao filme P3R5G3 (Tabela 4).

O aumento da concentração de polímero na formulação também apresentou influência sobre a espessura dos filmes. Os filmes obtidos com 3% de polímero (P3) apresentaram uma espessura maior do que as amostras compostas por 2% (P2). Isso pode ser resultado da presença de uma maior massa polimérica na composição do filme, portanto, eleva a espessura dos filmes.

O aumento da concentração de polímero e plastificante na formulação também apresentaram influência sobre a espessura dos filmes. Comparando os filmes obtidos com 3% de polímero (P3) com os obtidos com 2% (P2), pode-se observar que o aumento da concentração polimérica levou a um aumento da espessura. Isso pode ser resultado da presença de uma maior massa polimérica na composição do filme, portanto, eleva a espessura dos filmes.

O mesmo padrão pode ser observado ao comparar as amostras obtidas com 3% de plastificante (G3) com aqueles obtidos com 1% (G1), o aumento da concentração de glicerol acarretou em um aumento da espessura. Exceto para a amostra P3R5G3 em relação à amostra P3R5G1, que não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$).

5.2. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

O microscópio eletrônico de varredura utiliza um feixe de elétrons de pequeno diâmetro como radiação incidente para aumentar a superfície de uma amostra, enquanto que o microscópio óptico convencional utiliza a luz branca, cujo comprimento de onda limita o

aumento da resolução em 2000 vezes. Por este motivo, a MEV é uma ferramenta altamente sofisticada e de fácil operação, que permite aumentos de até 300.000 vezes ou mais, fornecendo imagens tridimensionais fáceis de serem interpretadas (DEDAVID *et al.*, 2007). As fotomicrografias obtidas estão representadas nas Figuras 9, 10 e 11.

O filme polimérico não reticulado apresentou uma superfície mais lisa e homogênea, em relação aos filmes poliméricos reticulados, cujas superfícies apresentaram alguns aglomerados e microfissuras (Figura 9).

O plastificante reduz a interação da cadeia polimérica, aumentando a mobilidade e flexibilidade, dando aos filmes uma superfície mais uniforme. Por outro lado, o reticulante apresenta uma função contrária, permite a formação de uma rede mais compacta e rígida, podendo assim, favorecer o surgimento de rachaduras e irregularidades na superfície dos filmes.

Analisando as fotomicrografias das amostras P2R5G1 e P3R5G1, foi possível observar que o aumento da concentração de plastificante (P2R5G3 e P3R5G3, respectivamente) promoveu a formação de uma superfície com menos microfissuras (Figura 10 e 11).

A fotomicrografia de 15.000X de aumento da amostra P2R5G1 (Figura 10) demonstra que as microfissuras são superficiais.

Figura 9: Fotomicrografias de filmes obtidas por MEV. A) Amostra P2G1 (aumento de 5.000 X). B) Amostra P2G1 (aumento de 500 X). C) Amostra P2G1 (aumento de 20.000 X). D) Amostra P2R3G1 (aumento de 500 X). E) Amostra P2R3G1 (aumento de 1.000 X). F) Amostra P2R3G1 (aumento de 20.000 X).

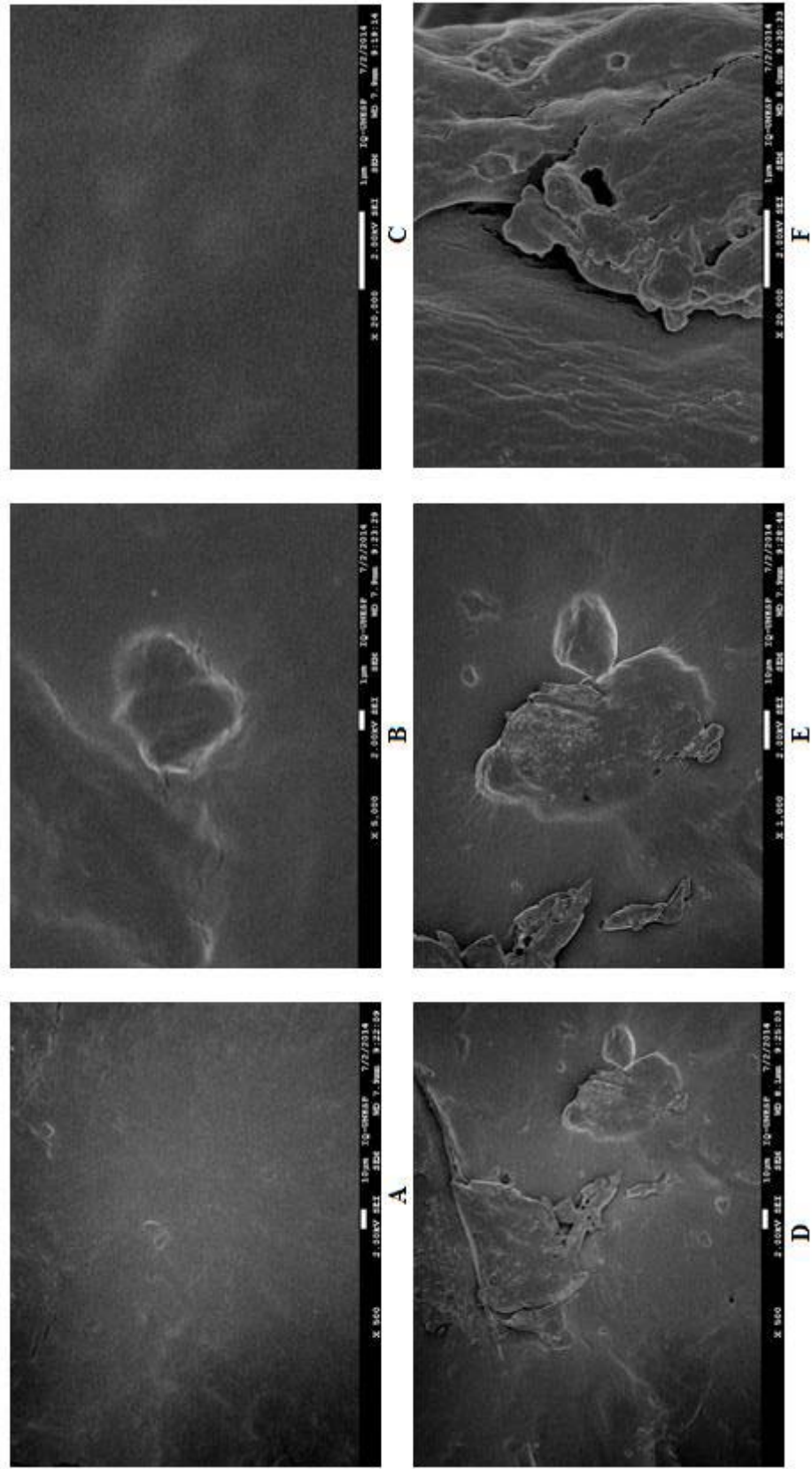


Figura 10: Fotomicrografias de filmes obtidas por MEV. A) Amostra P2R5G1 (aumento de 500 X). B) Amostra P2R5G1 (aumento de 3.000 X). C) Amostra P2R5G1 (aumento de 15.000 X). D) Amostra P2R5G3 (aumento de 500 X). E) Amostra P2R5G3 (aumento de 3.000 X). F) Amostra P2R5G3 (aumento de 20.000 X).

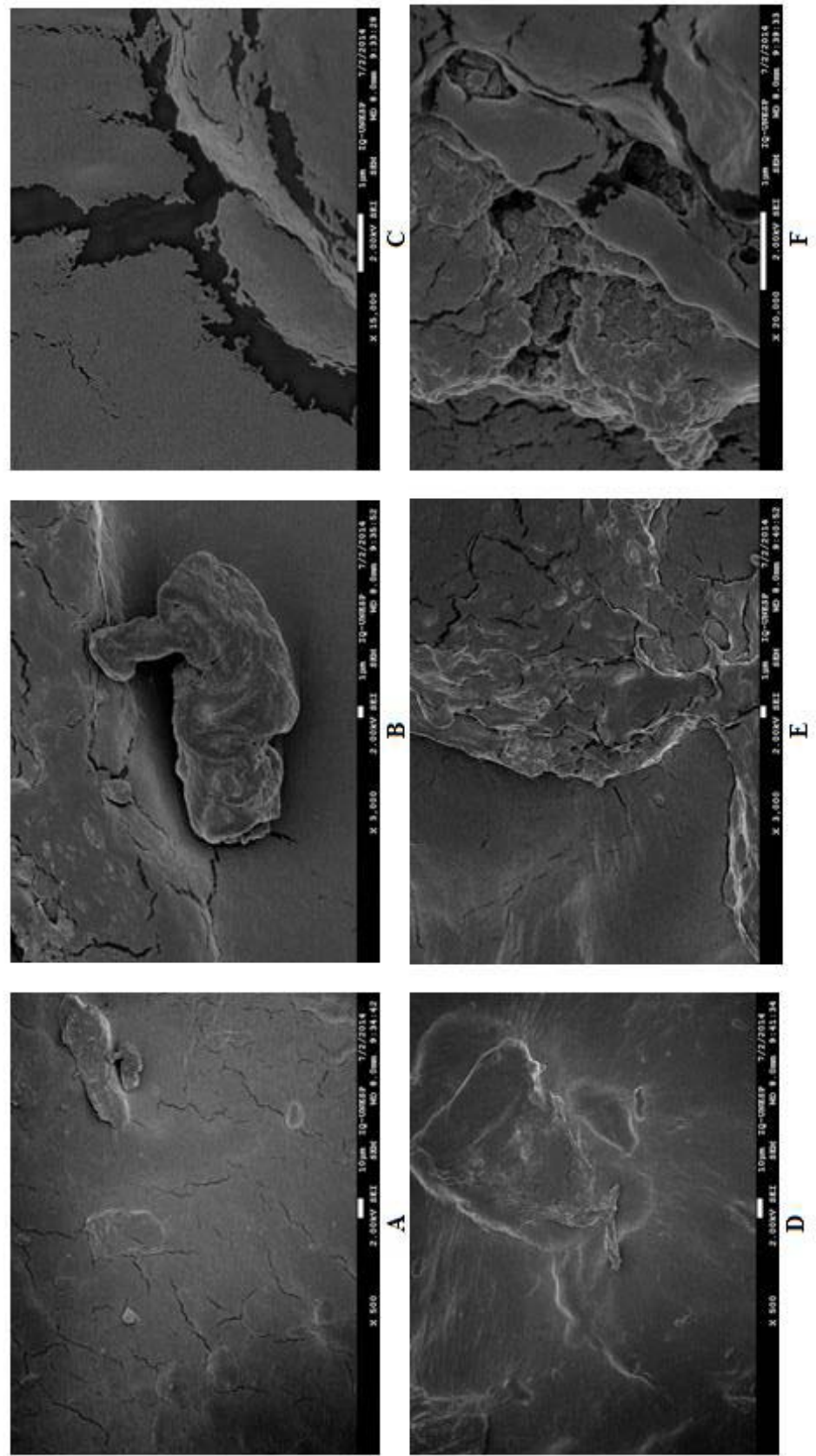
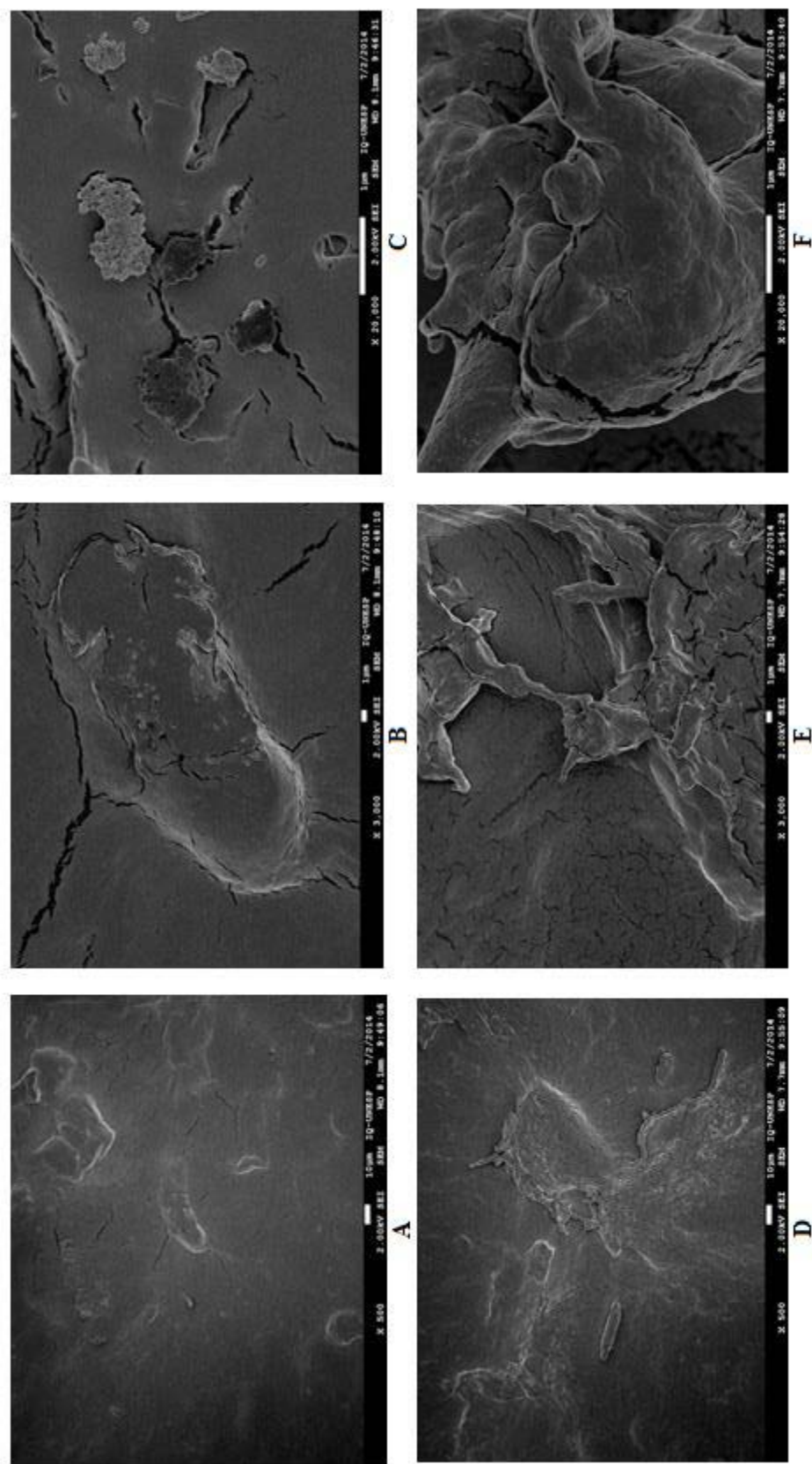


Figura 11: Fotomicrografias de filmes obtidas por MEV. A) Amostra P3R5G1 (aumento de 500 X). B) Amostra P3R5G1 (aumento de 3.000 X). C) Amostra P3R5G3 (aumento de 20.000 X). D) Amostra P3R5G3 (aumento de 500 X). E) Amostra P3R5G3 (aumento de 3.000 X). F) Amostra P3R5G3 (aumento de 20.000 X).



5.3. Análise de transmissão de vapor d'água (TVA)

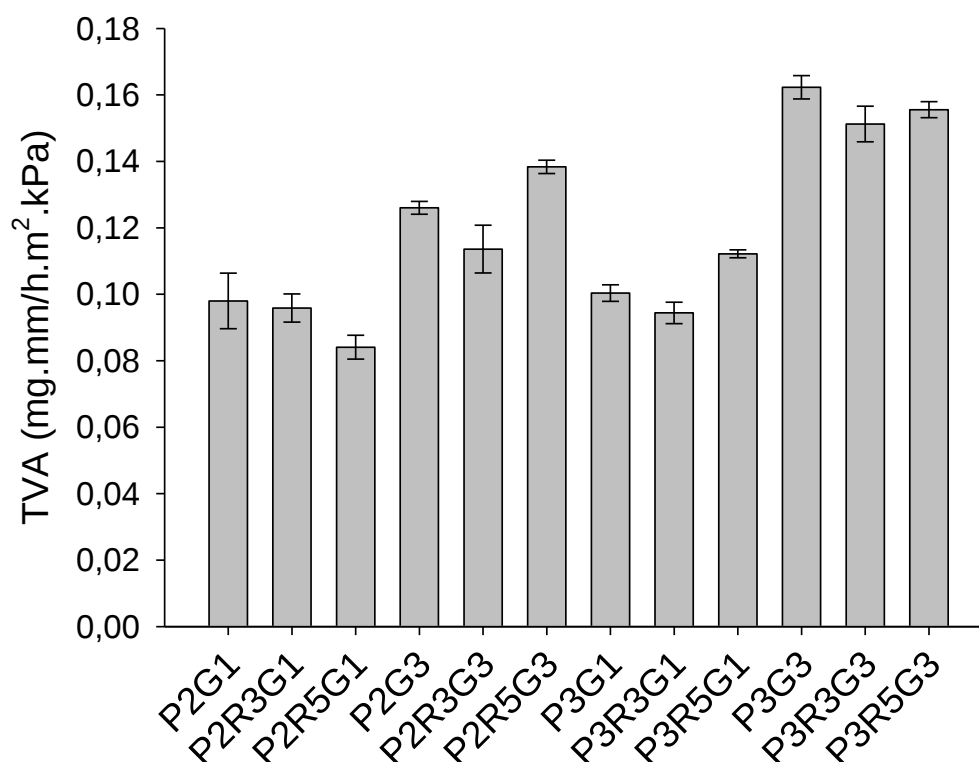
A transmissão de vapor d'água pela amostra está relacionada com a característica hidrofílica do material e permite prever a capacidade do filme polimérico de preservar a forma farmacêutica frente à umidade (AKHGARI *et al.*, 2006; PREZOTTI *et al.*, 2012).

A adição de plastificante na formulação mostrou exercer influência direta sobre a capacidade do filme de transmitir vapor d'água, sendo que o aumento da concentração de plastificante (3%) levou aos maiores valores de TVA (Figura 12). O plastificante permite um maior espaçamento na rede polimérica, o que pode ter permitido a maior TVA desses filmes (GUTIÉRREZ-ROCCA e MCGINITY, 1994).

O aumento da concentração de reticulante reduziu a TVA das amostras P2R5G1, P3R3G3 e P3R5G3 ($p < 0,05$), o que pode ser explicado pela presença de uma maior força intermolecular e organização entre as moléculas que compõem a rede polimérica (Figura 12).

No entanto, os valores de TVA das amostras apresentaram-se até cem vezes menores do que os valores encontrados na literatura (AKHGARI *et al.*, 2006), comprovando a alta proteção dos filmes poliméricos de goma gelana e pectina reticuladas frente à umidade e a sua aplicabilidade no revestimento de formas farmacêuticas sólida, o que favorece a estabilidade quando essas formas farmacêuticas contém fármacos hidrolisáveis.

Figura 12: Transmissão de vapor d'água de filmes poliméricos de goma gelana e pectina (1:1).



5.4. Absorção de Líquido

A absorção de Líquido foi avaliada em três soluções com diferentes valores de pH, em que cada solução simula o pH de uma parte do TGI: meio gástrico (pH 2,0), entérico (pH 7,4) e colônico (pH 6,0). Na Tabela 5 está representado a porcentagem de absorção de líquido das amostras nos diferentes meios, após 90 minutos em cada solução.

A partir dos resultados, foi possível avaliar que entre o pH 6,0 e o pH 7,4, no geral, a absorção de líquido dos filmes não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), exceto pelos filmes P3R5G1, P2G1, P2G3 e P3G3. Entretanto, todas apresentaram uma absorção de líquido em solução de tampão fosfato pH 6,0 maior que em solução pH 2,0 ($p < 0,05$).

Os polímeros utilizados possuem uma característica aniônica (pKa 3,5), desta forma, em pH 2,0 há um aumento no número de grupos carregados negativamente na cadeia que, além de aumentar a característica hidrofílica criam uma repulsão entre as cadeias, dilatando a rede e favorecendo a entrada da água (BERGER *et al.*, 2004).

A absorção de líquido significativamente menor em solução ácida indica uma característica pH-dependente dos filmes de goma gelana e pectina reticuladas e sugere uma importante proteção gástrica, a qual pode prevenir uma liberação precoce do fármaco ao passar pelo ambiente ácido do estômago.

Tabela 5: Porcentagem de absorção de líquido por filmes poliméricos em diferentes pHs

Filmes	% Absorção de Líquido		
	pH 2,0	pH 6,0	pH 7,4
P2G1	676,74 ± 19,81	1278,42 ± 55,77	812,26 ± 10,33
P2R3G1	579,82 ± 26,60	933,93 ± 68,90	1161,91 ± 123,57
P2R5G1	647,47 ± 64,40	1596,37 ± 96,74	1406,27 ± 140,12
P2G3	526,21 ± 34,39	824,34 ± 29,74	554,39 ± 49,25
P2R3G3	495,23 ± 98,11	1156,50 ± 81,80	996,82 ± 118,76
P2R5G3	252,55 ± 34,80	992,74 ± 26,52	1101,69 ± 111,96
P3G1	782,22 ± 18,98	1019,59 ± 20,63	1005,85 ± 54,34
P3R3G1	845,28 ± 81,90	1398,60 ± 49,48	1334,46 ± 73,64
P3R5G1	527,77 ± 45,27	1217,38 ± 83,99	1419,22 ± 23,49
P3G3	301,30 ± 34,99	917,69 ± 38,29	626,68 ± 100,86
P3R3G3	513,05 ± 100,84	1057,84 ± 120,75	885,91 ± 36,25
P3R5G3	388,27 ± 66,03	1064,99 ± 43,81	1065,45 ± 107,35

5.5. Mucoadesão *in vitro*

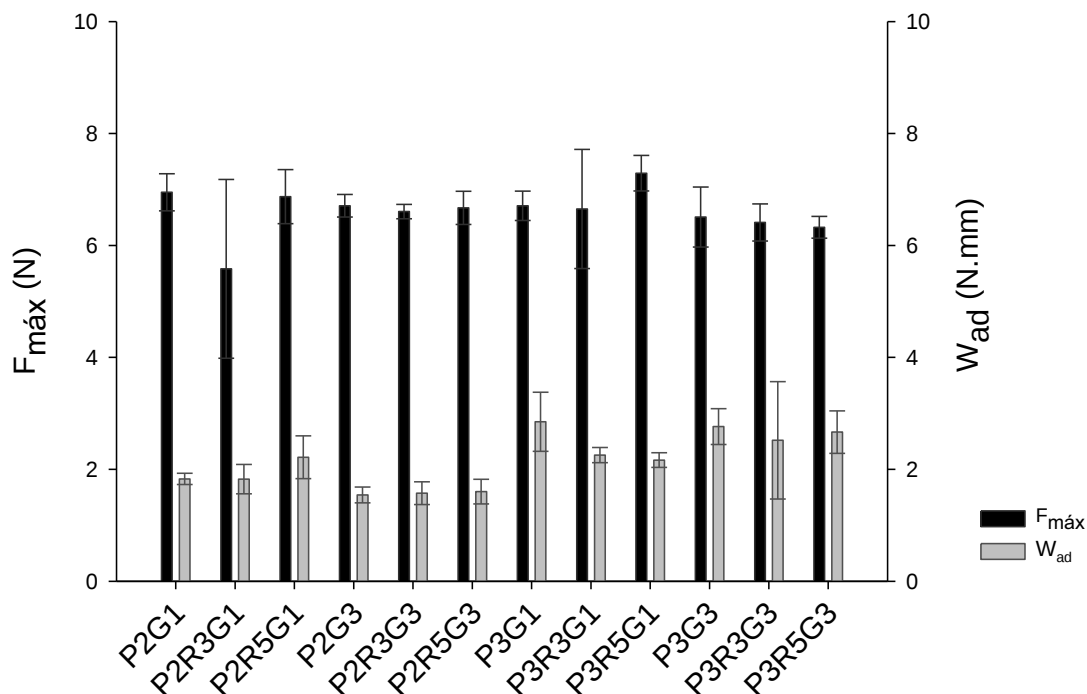
A $F_{m\acute{a}x}$ refere-se à força realizada para romper as ligações entre a mucina e a amostra. Portanto, quanto maior essa força, maior será a mucoadesão do material (DE LYRA *et al.*, 2007; ANDREWS *et al.*, 2009; HAGESAETHER *et al.*, 2009; WOERTZ *et al.*, 2013).

Os filmes controles apresentaram um aumento do trabalho de adesão com o aumento da concentração de polímero. Ao mesmo tempo em que, para as amostras reticuladas, apenas a amostra com 5% de reticulante e 3% de glicerol sofreu um aumento do Wad com o aumento da concentração de polímero. Por outro lado, a $F_{m\acute{a}x}$ não sofreu influência das variações de concentração de polímero, reticulante ou plastificante. Os resultados estão representados na Figura 13.

A mucoadesão ocorre principalmente pela difusão e entrelaçamento dos polímeros com a mucina através de ligações intermoleculares. A pectina (pKa 3,5) e a goma gelana (pKa 3,5) são poliânions, os quais em pH próximo de 2,0, encontram-se na sua maioria com grupos carboxílicos ionizados e desta forma realizam interações do tipo ligações de hidrogênio com as cargas negativas presentes na cadeia da mucina.

SIEDLE (2013) realizou um estudo parecido, utilizando filmes de goma gelana e pectina não reticuladas. No teste de mucoadesão realizado pela autora, as diferentes concentrações de plastificante e polímero não influenciaram significativamente a $F_{m\acute{a}x}$ e os valores encontrados variaram entre 3,712 N e 5,845 N, em que os maiores valores obtidos pertenciam às amostras compostas por goma gelana e pectina na proporção 1:1. A faixa de Força máxima de destacamento encontrada para as amostras do presente trabalho variaram entre 6,323 N e 7,404 N, aproximadamente 1,5 vezes superior aos valores encontrados por Siedle (2013).

Figura 13: Força máxima de destacamento ($F_{\text{máx}}$) e Trabalho de adesão (W_{ad}) dos filmes de goma gelana e pectina em mucina.



5.6. Propriedades mecânicas

As propriedades mecânicas dos filmes foram analisadas a partir da Resistência à perfuração (R_p) e Alongamento durante a perfuração (A_p), obtidos em valores numéricos. A R_p refere-se à força máxima suportada pelo filme até que haja a sua ruptura e a A_p avalia a característica plástica do filme, isto é, o quanto o filme consegue se alongar até o momento em que é rompido. Os valores de R_p e A_p obtidos estão representados nas Figuras 14 e 15, respectivamente.

Os filmes com reticulante contendo 2% de polímero, não apresentaram diferenças significativas nas propriedades mecânicas pela variação da concentração de plastificante. No entanto, a reação de reticulação foi capaz de criar uma rede mais resistente, que resultou em

um aumento na R_p para ambas as concentrações de glicerol propostas, sem alterar o A_p , exceto para a amostra P2R3G3.

Para as amostras contendo 3% de polímero, a concentração de plastificante influenciou significativamente as propriedades mecânicas. O aumento na sua concentração levou a um aumento no A_p , uma vez que ele age como plastificante, reduzindo as forças intermoleculares, aumentando a mobilidade entre as cadeias, o que melhora a flexibilidade do filme (SILVA *et al.*, 2009). Ainda, observou-se um aumento da R_p (exceto para a amostra P3R5G3).

A estrutura molecular densa obtida pela elevada concentração de polímeros levou à formação de uma estrutura forte e resistente, de modo que a reticulação não alterou suas propriedades mecânicas.

Figura 14: Resistência a perfuração de filmes de goma gelana e pectina.

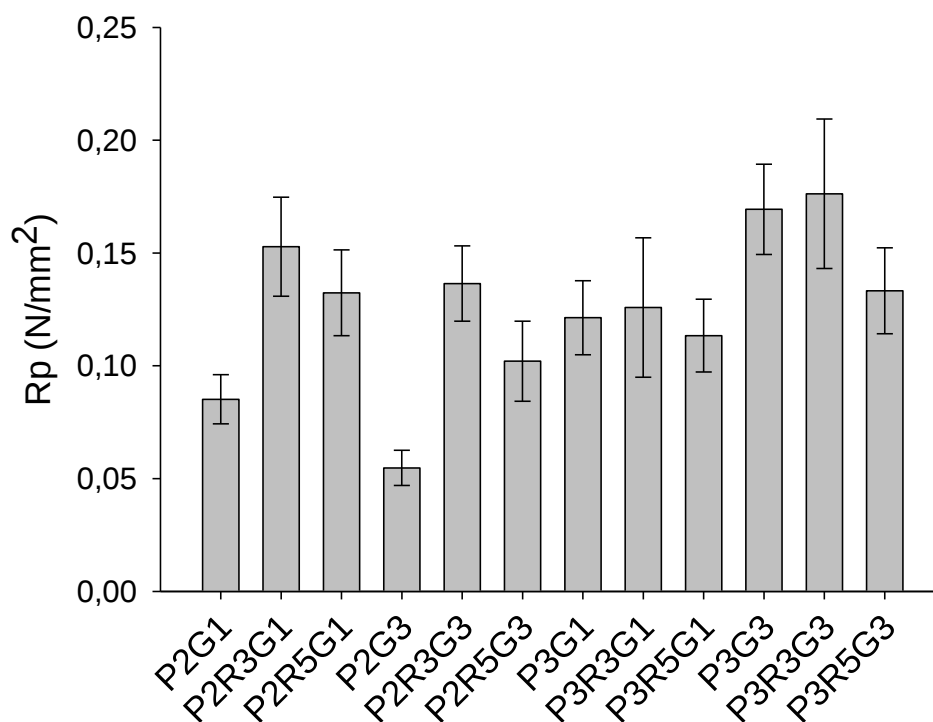
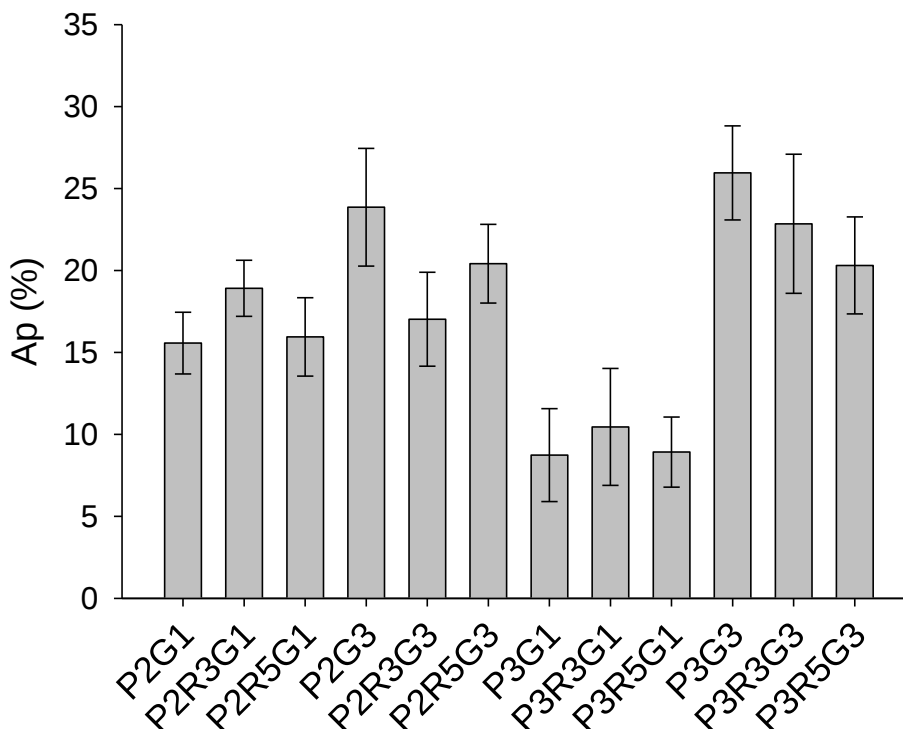


Figura 15: Alongamento durante a perfuração de filmes de goma gelana e pectina.



6. CONCLUSÃO

Foi possível a obtenção de filmes de goma gelana e pectina reticuladas a partir do método de evaporação do solvente. A análise dos resultados permitiu concluir que a variação na concentração de polímeros, plastificante e reticulante expressam uma influência nas propriedades mecânicas e físico-químicas.

A reticulação iônica promoveu a obtenção de filmes poliméricos com baixas taxas de transmissão de vapor de água, ou seja, alta capacidade protetora contra a umidade.

A amostra P2R5G3 apresentou uma porcentagem de absorção de líquido em meio ácido 4 vezes inferior à porcentagem obtida em pH 6,0. Além disso, apresentou um aumento da R_p sem alterar o A_p , indicando que houve um aumento da resistência mecânica da rede polimérica, sem o tornar menos flexível.

Os filmes mostraram-se mucoadesivos, possibilitando um prolongamento do tempo de retenção da forma farmacêutica no sítio alvo, o que pode contribuir para uma liberação sítio-específica do fármaco, e o prolongamento da liberação local.

O conjunto de resultados demonstra que os filmes poliméricos desenvolvidos nesse trabalho são promissores para utilização em sistemas de liberação cólon-específica de fármacos.

REFERÊNCIAS

- AKHGARI, A.; FARAHMAND, F.; AFRASIABI GAREKANI, H.; SADEGHI, F.; VANDAMME, T. F. Permeability and swelling studies on free films containing inulin in combination with different polymethacrylates aimed for colonic drug delivery. **European journal of pharmaceutical sciences**, v. 28, n. 4, p. 307-314, 2006.
- ALHAIQUE, F.; SANTUCCI, E.; CARAFA, M.; COVIELLO, T.; MURTAS, E.; RICCIERI, F. Gellan in sustained release formulations: preparation of gel capsules and release studies. **Biomaterials**, v. 17, n. 20, p. 1981-1986, 1996.
- ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 71, n. 3, p. 505-518, 2009.
- AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. In: (Ed.). 2. Porto Alegre: Artmed, 2005. cap. 229-298, p.677.
- BABU, R. J.; SATHIGARI, S.; KUMAR, M. T.; PANDIT, J. Formulation of controlled release gellan gum macro beads of amoxicillin. **Current drug delivery**, v. 7, n. 1, p. 36-43, 2010.
- BANERJEE, S.; SIDDIQUI, L.; BHATTACHARYA, S. S.; KAITY, S.; GHOSH, A.; CHATTOPADHYAY, P.; PANDEY, A.; SINGH, L. Interpenetrating polymer network (IPN) hydrogel microspheres for oral controlled release application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 50, n. 1, p. 198-206, 2012.
- BASIT, A. W.; MCCONNELL, E. L. Drug Delivery to the Colon. In: WILSON, C. G. e CROWLEY, P. J. (Ed.). **Controlled Release in Oral Drug Delivery**. New York: Springer US, 2011. cap. 18, p.385-399. (Advances in Delivery Science and Technology). ISBN 978-1-4614-1003-4.
- BERGER, J.; REIST, M.; MAYER, J.; FELT, O.; GURNY, R. Structure and interactions in chitosan hydrogels formed by complexation or aggregation for biomedical applications. **European Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 57, n. 1, p. 35-52, 2004.
- BHARDWAJ, T. R.; KANWAR, M.; LAL, R.; GUPTA, A. Natural Gums and Modified Natural Gums as Sustained-Release Carriers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 26, n. 10, p. 1025-1038, 2000.
- DE LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; DE LA ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. D. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784-93, 2007.
- DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura : aplicações e preparação de amostras (materiais poliméricos, metálicos e semicondutores)**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2007.

DEW, M.; HUGHES, P.; LEE, M.; EVANS, B.; RHODES, J. An oral preparation to release drugs in the human colon. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 14, n. 3, p. 405-408, 1982.

FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II-Tipos de sistemas utilizados. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 3, p. 337-355, 2006.

GUTIÉRREZ-ROCCA, J.; MCGINITY, J. W. Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers. **International journal of pharmaceutics**, v. 103, n. 3, p. 293-301, 1994.

HAGESAETHER, E.; HIORTH, M.; SANDE, S. A. Mucoadhesion and drug permeability of free mixed films of pectin and chitosan: An *in vitro* and *ex vivo* study. **European Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 325-331, 2009.

ISHA, C.; NIMRATA, S.; RANA, A.; SURBHI, G. Oral sustained release drug delivery system: an overview. **International research journal of pharmacy**, v. 3, n. 5, p. 57-62, 2012.

JAIN, A.; GUPTA, Y.; JAIN, S. K. Perspectives of biodegradable natural polysaccharides for site-specific drug delivery to the colon. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 86-128, 2007.

JANSSON, P.-E.; LINDBERG, B.; SANDFORD, P. A. Structural studies of gellan gum, an extracellular polysaccharide elaborated by *Pseudomonas elodea*. **Carbohydrate Research**, v. 124, n. 1, p. 135-139, 1983.

JONES, D. Pharmaceutical Applications of Polymers for Drug Delivery. In: (Ed.): Rapra Technology Limited, 2004. p.16-22.

KOHN, R. Ion binding on polyuronates-alginate and pectin. **Pure and Applied Chemistry**, v. 42, n. 3, p. 371-397, 1975.

LIU, L.; FISHMAN, M. L.; KOST, J.; HICKS, K. B. Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route. **Biomaterials**, v. 24, n. 19, p. 3333-3343, 2003.

MAIOR, J. F. A. S.; REIS, A. V.; MUNIZ, E. C.; CAVALCANTI, O. A. Reaction of pectin and glycidyl methacrylate and ulterior formation of free films by reticulation. **International journal of pharmaceutics**, v. 355, n. 1-2, p. 184-194, 2008.

ONOFRE, F.; WANG, Y.-J.; MAUROMOUSTAKOS, A. Effects of structure and modification on sustained release properties of starches. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 4, p. 541-547, 2009.

PEPPERCORN, M. A.; GOLDMAN, P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 181, n. 3, p. 555-562, 1972.

PINTO, J. F. Site-specific drug delivery systems within the gastro-intestinal tract: From the mouth to the colon. **International journal of pharmaceutics**, v. 395, n. 1-2, p. 44-52, 2010.

PREZOTTI, F. G. **Microesferas de goma gelana e pectina como potencial estratégia para liberação controlada de fármacos**. 2013. 111f (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", UNESP, Araraquara, 2013.

PREZOTTI, F. G.; CURY, B. S. F.; EVANGELISTA, R. C. Mucoadhesive beads of gellan gum/pectin intended to controlled delivery of drugs. **Carbohydrate Polymers**, v. 113, n. 0, p. 286-295, 2014.

PREZOTTI, F. G.; MENEGUIN, A. B.; EVANGELISTA, R. C.; FERREIRA CURY, B. S. Preparation and characterization of free films of high amylose/pectin mixtures cross-linked with sodium trimetaphosphate. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 38, n. 11, p. 1354-1359, 2012.

RATHBONE, M. J.; HADGRAFT, J.; ROBERTS, M. S. Modified-Release Drug Delivery Technology. In: (Ed.): Taylor & Francis, 2002. p.295-300, 325-335.

RILEY, S.; TURNBERG, L. Sulphasalazine and the aminosalicylates in the treatment of inflammatory bowel disease. **QJM: An International Journal of Medicine**, v. 75, n. 3, p. 551-562, 1990.

SANTUCCI, E.; ALHAIQUE, F.; CARAFA, M.; COVIELLO, T.; MURTAS, E.; RICCIERI, F. Gellan for the formulation of sustained delivery beads. **Journal of controlled release**, v. 42, n. 2, p. 157-164, 1996.

SIEDLE, I. **Preparation and characterization of buccal mucoadhesive films with gellan gum and pectin containing curcumin**. 2013. 88f (Bachelor thesis). Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Araraquara, 2013.

SILVA, M. A. D.; BIERHALZ, A. C. K.; KIECKBUSCH, T. G. Alginate and pectin composite films crosslinked with Ca^{2+} ions: Effect of the plasticizer concentration. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, n. 4, p. 736-742, 2009.

SINHA, V.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 224, n. 1, p. 19-38, 2001.

SMITH, A. M.; INGHAM, A.; GROVER, L. M.; PERRIE, Y. Polymer film formulations for the preparation of enteric pharmaceutical capsules. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 62, n. 2, p. 167-172, 2010.

SRIAMORNSAK, P.; PRAKONGPAN, S.; PUTTIPIATKHACHORN, S.; KENNEDY, R. A. Development of sustained release theophylline pellets coated with calcium pectinate. **Journal of controlled release**, v. 47, n. 3, p. 221-232, 1997.

USP 24-NF 19. United States Pharmacopeia. United States Pharmacopeia Inc., 2000. 2059.

VILLANOVA, J. C.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Pharmaceutical applications of polymers. **Polímeros**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

WILSON, C. G.; CROWLEY, P. J. Controlled Release in Oral Drug Delivery. In: (Ed.). New York: Springer, 2011. p.385-399.

WOERTZ, C.; PREIS, M.; BREITKREUTZ, J.; KLEINEBUDDE, P. Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: an overview. **European Journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 85, n. 3, p. 843-853, 2013.

Dados Finais

Araraquara, 29 de Dezembro de 2014.

De acordo,

Estagiária: Larissa Miyuki Yida – RA 201010501

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ana Dóris de Castro