

## INFLUÊNCIA DO SULFATO DE CONDROITINA NA FORMAÇÃO DE FILMES ISOLADOS DE POLIMETACRILATO: AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO E PERMEABILIDADE AO VAPOR D'ÁGUA

Élcio José Bunhak\*

Curso de Farmácia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Rua Universitária, 2069, 85814-110 Cascavel – PR, Brasil

Elisabete Scolin Mendes e Nehemias Curvelo Pereira

Departamento de Engenharia Química, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900 Maringá – PR, Brasil

Oswaldo Albuquerque Cavalcanti

Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900 Maringá – PR, Brasil

Recebido em 7/11/05; aceito em 31/5/06; publicado na web em 31/10/06

THE INFLUENCE OF CHONDROITIN SULFATE IN THE FORMATION OF ISOLATED POLYMETHACRYLATE FILMS: EVALUATION OF SWELLING INDEX AND PERMEABILITY TO WATER VAPOR. Natural or modified chondroitin sulfate was incorporated in to polymethacrylate to obtain isolated films. The addition of polysaccharide to synthetic polymers occurred at different rates. Isolated films were micro and macroscopically characterized and swelling index and water vapor transmission were determined. Results indicated changed transparency and flexibility, coupled to their dependence on increase in polysaccharide concentration. A similar occurrence was reported in the permeability to water vapor and swelling degree. Films composed of modified chondroitin sulfate, 90:10 concentration, showed hydration levels, permeability and morphological properties which allow them to be applied as excipients in the development of new drug delivery systems.

Keywords: polymeric association; chondroitin sulfate; permeability.

### INTRODUÇÃO

Desde que as formas farmacêuticas revestidas foram introduzidas no mercado farmacêutico, têm sido um constante desafio para formuladores e uma promissora fonte de solução dos propósitos terapêuticos relacionados aos fármacos. Este contexto tem sido prioritariamente voltado às necessidades clínicas de novos sistemas terapêuticos cada vez mais eficientes e seguros, gerando incentivo para o desenvolvimento de novos produtos, para futuros lançamentos pelas companhias farmacêuticas. Há inúmeras razões para se aplicar revestimentos poliméricos nas formas farmacêuticas sólidas orais, incluindo mascarar sabores e/ou odores desagradáveis, melhoria da aparência, proteção das formas frente aos fluidos gástricos, prevenção das interações entre constituintes da formulação e aumento da estabilidade<sup>1</sup>. Entretanto, aquela que mais merece destaque é, indubitavelmente, o desenvolvimento de novas formas de ação para liberação modificada de fármacos dotados de elevado grau de sítio-especificidade<sup>1-3</sup>.

A aplicação da tecnologia de revestimento usando materiais poliméricos tem sido freqüentemente utilizada para se obter efetivo controle na liberação de fármacos a partir das formas farmacêuticas, uma vez que essa alternativa tem proporcionado liberação controlada e precisa do fármaco, com excelente reprodutibilidade<sup>4</sup>.

Os materiais tradicionais usados nos processos de revestimentos aplicados com solventes orgânicos apresentam custos elevados do processo, exigindo instalações industriais sofisticadas, dotadas de sistemas de exaustão arrojados com tratamento dos resíduos químicos produzidos, criando uma atmosfera de constante ameaça à saúde dos operadores, além de haver riscos de explosões e danos ao meio ambiente. Por estes motivos, tecnologias que utilizam produtos em base aquosa constituem fonte constante de interesse e desafio à pesquisa acadêmica e industrial. A aplicação de materiais poliméricos na formação de películas para recobrimento de for-

mas farmacêuticas sólidas orais, usando dispersões de látex em bases aquosas, tem sido fortemente cobçada. Considerando-se a baixa viscosidade das dispersões de látex, estas podem ser usados com conteúdo de sólidos mais elevado, reduzindo o tempo do processo de revestimento, em especial dos substratos sólidos<sup>5</sup>. Os sistemas mais utilizados nestes processos são as dispersões aquosas derivadas de celulose representadas por Surelease<sup>®</sup>, Aquacoat<sup>®</sup>, ECD<sup>®</sup> e polímeros acrílicos, tais como Eudragit<sup>®</sup> NE 30 D, Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D, RL 30 D e FS 30 D<sup>6</sup>.

Ao longo das 4 últimas décadas, uma grande quantidade e variedade de polímeros formadores de filmes têm sido avaliados e utilizados para o revestimento de formas sólidas orais<sup>7</sup>. Além dos revestimentos compostos de polímeros sintéticos, tem sido proposta a associação com polímeros naturais, por ex. polimetacrilato Eudragit<sup>®</sup> associado a diversos polissacarídeos<sup>8</sup>; polimetacrilatos adicionados à goma arábica<sup>9</sup>; etilcelulose como polímero base e polissacarídeos<sup>10</sup>; etilcelulose e goma guar fosfatada<sup>11</sup>; filmes isolados de polimetacrilato contendo polissacarídeo da raiz de lótus<sup>12</sup>.

Os polímeros naturais apresentam baixa toxicidade, alta estabilidade, flexibilidade para modificação química, baixo custo e biodegradabilidade específica, justificando sua aplicação atrativa e ampla como carreadores de fármacos, na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos para liberação modificada, destinados à administração oral<sup>13</sup>.

Neste contexto, merecem destaque os atributos pertinentes aos oligo-polissacarídeos. A literatura científica relata inúmeras aplicações destes polímeros naturais (inulina, galactomanana, goma arábica, quitosana, dextrana, sulfato de condroitina, etc.). Entretanto, a elevada hidrossolubilidade destes compostos constitui forte argumento de limitação da sua aplicação, podendo acarretar uma liberação prematura do fármaco quando o polissacarídeo estiver inserido como excipiente farmacotécnico. As modificações químicas destes polímeros naturais têm sido motivo de muitas investigações, na expectativa de se reduzir a solubilidade<sup>14</sup>.

\*e-mail: elciojb@unioeste.br

O polissacarídeo sulfato de condroitina foi inicialmente introduzido na perspectiva de liberação colo-específica por Rubinstein<sup>15,16</sup>; Sintov e colaboradores<sup>17</sup> realizaram a modificação do sulfato de condroitina reagindo-o com 1,12-diaminododecano catalisado por dicicloexilcarbodiimida. Estudos, em conteúdos cecais de ratos, com vários graus de modificação de sulfato de condroitina mostraram notável controle da liberação de fármaco, dependente da quantidade do sulfato de condroitina modificado.

O sulfato de condroitina é um importante componente estrutural encontrado em tecidos conjuntivos animais, especialmente em cartilagens. Consiste de ácido D-glucurônico ligado a N-acetil-D-galactosamida (Figura 1). Bactérias anaeróbicas do colo, tais como *Bacteroides thetaiotaomicron* e *B. ovatus*, degradam o sulfato de condroitina, justificando sua aplicação como candidato promissor ao transporte de fármaco para liberação específica no intestino grosso, onde se encontram bacteróides em abundância<sup>18</sup>.

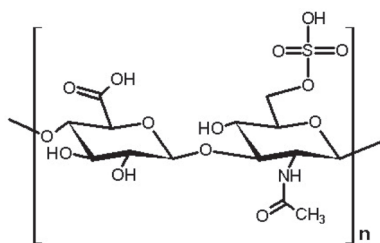


Figura 1. Sulfato de condroitina. Adaptada da ref. 18

São inúmeras as possibilidades de modificação estrutural relacionadas na literatura. Na perspectiva de modificação do sulfato de condroitina, Wang e colaboradores<sup>19</sup> sugeriram a formação de hidrogéis de sulfato de condroitina com vários graus de substituição. Esses hidrogéis foram preparados por polimerização de radicais livres de precursores de sulfato de condroitina metacrilado com ou sem ácido acrílico. As características obtidas com esses hidrogéis demonstraram ser ideais para sua aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Pode-se considerar como referência clássica a modificação proposta por Gliko-Kabir e colaboradores<sup>20</sup>, na qual foi utilizado como agente de modificação o trimetafosfato trissódico (TMFT), que é um produto não tóxico usado em indústria alimentícia para modificação do amido. A metodologia aplicada garantiu a manutenção da vulnerabilidade específica do polissacarídeo à microflora colônica. Dentro da mesma perspectiva, visando resguardar a justificativa maior de aplicação dos polímeros naturais como carreadores de fármacos às regiões distais do trato gastrointestinal, outros autores recentemente propuseram a modificação da goma guar e do sulfato de condroitina. Codagnone e colaboradores<sup>11</sup>, quando prepararam filmes isolados do polímero insolúvel etilcelulose juntamente com a goma guar natural e modificada com trimetafosfato trissódico, verificaram que a modificação proporcionava menor hidratação dos filmes, chegando à conclusão que a diminuição da hidrossolubilidade da goma guar foi conseguida com a modificação com trimetafosfato trissódico.

Cavalcanti e colaboradores<sup>21</sup> modificaram com TMFT o sulfato de condroitina (SC). Os produtos obtidos modificados foram analisados pelo método de infravermelho por transformada de Fourier e por calorimetria diferencial de varredura e foram comparados com as análises do SC natural. Os resultados mostraram que o TMFT tem ação efetiva na redução da afinidade do sulfato de condroitina pela água. Estes resultados conduzem à conclusão que o sulfato de condroitina modificado apresenta promissoras perspectivas para sua aplicação em materiais de revestimento destinados à liberação modificada de fármacos.

Neste trabalho, objetivando a aplicação do polissacarídeo sulfato de condroitina natural ou modificado, propôs-se o desenvolvimento de filmes isolados visando conhecer as possibilidades de combinação destes compostos com polímero sintético consagrado pela indústria farmacêutica na fabricação de sólidos orais destinados ao tratamento de patologias que acometem a região distal denominada colo. Esta avaliação torna-se promissora quando elucidada a perspectiva de obtenção de material filmogênico, apresentando compatibilidade entre os constituintes das associações, determinando as características de hidratação em diferentes meios, assim como os parâmetros de permeabilidade dos filmes obtidos. A medição da taxa de transmissão de vapor d'água<sup>8,12,22-24</sup> e do índice de intumescimento<sup>8,12,22</sup> constituem métodos simples, mas eficientes, para determinação *in vitro* das características dos materiais poliméricos envolvidos na tecnologia de revestimento<sup>22</sup>. Pode ser facilmente demonstrada a influência da composição polimérica, considerando-se as diferenças no peso molecular e o efeito dos aditivos. A liberação controlada de fármacos através de filmes poliméricos é determinada pelas propriedades de dissolução do filme no trato gastrointestinal ou pela permeabilidade aos líquidos gastrintestinais<sup>22</sup>.

Os filmes de revestimento destinados à região colônica devem apresentar resistência aos fluidos gástricos e entéricos, evitando a liberação prematura do fármaco. Entretanto, este material deverá permitir acessibilidade das enzimas produzidas pela microflora colônica, garantindo a liberação exclusivamente sítio-alvo específico, decorrente de efetiva degradação do material polimérico que reveste o sistema reservatório. A avaliação do índice de intumescimento em filmes isolados permite verificar por antecipação a perspectiva de degradação, que está relacionada ao grau de hidratação do sistema, ao mesmo tempo em que a liberação do fármaco se encontra intrinsecamente dependente também da permeabilidade da membrana<sup>22</sup>.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Materiais

Foram empregados sulfato de condroitina (Solabia, Maringá/PR – Brasil), trimetafosfato trissódico (Sigma), hidróxido de sódio (Henrifarma, São Paulo – Brasil), Eudragit® RS 30 D (Röhm Pharma, Alemanha), citrato de trietil (Morflex – EUA), fluido de simulação gástrico (FSG) e intestinal (FSI) sem a presença de enzimas, preparados de acordo com a USP<sup>25</sup>, agitadores magnéticos, bomba de vácuo, placa de Teflon®, estufa, cronômetro, cúpulas de permeabilidade (Payne permeability cup, Braive Instruments, Liège, Bélgica). Outros reagentes usados foram de grau analítico.

### Composição dos filmes

Foram realizadas diferentes associações poliméricas visando obter os filmes isolados (Tabela 1). Os componentes das formulações foram dispersos em água destilada, de modo a se obter concentração polimérica final de 4% p/v<sup>9-12</sup>. A proporção do polissacarídeo natural foi maior que a do polissacarídeo modificado, devido aos filmes com sulfato de condroitina modificado se tornarem menos flexíveis e, conseqüentemente, mais quebradiços à medida que aumenta sua proporção na composição.

### Modificação do sulfato de condroitina (SC)

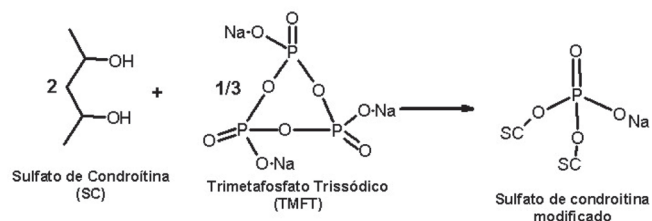
Uma dispersão a 1% de sulfato de condroitina foi preparada em água com pH 12 e agitada por 2 h para permitir a máxima homogeneização. Em uma porção de 200 mL da dispersão foram

**Tabela 1.** Composição das formulações avaliadas

Composição % (Polimetacrilatos)	Composição % (Sulfato de condroitina natural ou modificado)
RS 100	-
RS 95	5 SCM
RS 90	10 SCM
RS 90	10 SC
RS 80	20 SC

RS = Eudragit® RS 30 D; SC = Sulfato de condroitina; SCM = Sulfato de condroitina modificado

adicionados 20 mL de uma solução 30% de trimetafosfato trissódico (TMFT). O pH foi novamente ajustado para 12 e a agitação mantida por mais 2 h<sup>20</sup>. O esquema da reação está apresentado na Figura 2.

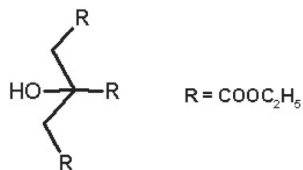


**Figura 2.** Reação entre sulfato de condroitina e trimetafosfato trissódico. Adaptada da ref. 21

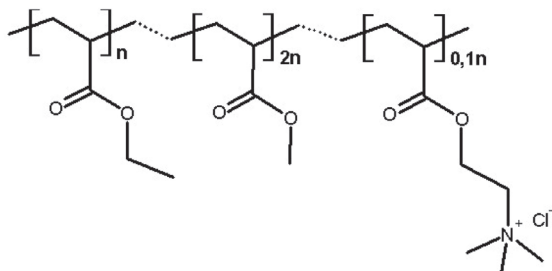
Após completa dispersão, volumes predeterminados correspondentes às concentrações 5 e 10% do polissacarídeo modificado foram adicionadas aos meios contendo a associação de Eudragit® RS 30 D e plastificante.

### Obtenção dos filmes

Os filmes poliméricos foram preparados utilizando-se dispersões aquosas poliméricas plastificadas com citrato de trietila (Figura 3)<sup>26</sup>, adicionado na concentração de 20% em relação à massa do polimetacrilato, Eudragit® RS 30 D (Figura 4)<sup>26</sup>, sendo o polímero sintético associado ao polissacarídeo sulfato de condroitina natural e modificado com trimetafosfato trissódico. O método utilizado foi o processo de moldagem convencional aplicado a polímeros termoplásticos e termorrígidos, denominado evaporação, vazamento, ou "casting process"<sup>28</sup>.



**Figura 3.** Citrato de trietila



**Figura 4.** Eudragit® RS 30 D

Após o período exigido de agitação de 5 h para uma homogeneização eficaz das dispersões, estas foram transferidas para um kitassato acoplado a bomba de vácuo, visando a retirada do ar incorporado. Amostra de 10 mL das associações poliméricas foram vertidas sobre a placa de Teflon®, que apresentava moldes previamente demarcados. Na seqüência, a placa foi colocada em estufa, nivelada, permanecendo por 10 h até a formação do filme. A temperatura mínima para formação dos filmes estabelecidos é de 50 °C. Os filmes obtidos foram cuidadosamente removidos e examinados macroscopicamente, buscando-se localizar rachadura, presença de bolhas de ar, transparência e flexibilidade. A espessura foi determinada usando micrômetro Mitutoyo ( Japão).

### Microscopia eletrônica de varredura

Amostras dos filmes isolados controle (Eudragit® 100%) e das associações com sulfato de condroitina modificado nas concentrações 95:5 e 90:10 foram congeladas por nitrogênio líquido e liofilizadas a -55 °C, visando preservar suas características morfológicas.

Micrografias da seção transversal dos filmes isolados foram obtidas através do microscópio eletrônico de varredura, por meio de equipamento Shimadzu modelo SS-550, operado em 10 keV. Todas as micrografias foram obtidas das superfícies de fratura recobertas com ouro<sup>14</sup>.

### Estudo da transmissão de vapor d'água (TVA)

A análise da transmissão de vapor d'água TVA foi realizada seguindo metodologia transcrita no método "B" da ASTM (EUA) designado E96-66. Foram adicionadas as cúpulas de permeabilidade ("Payne permeability cup") 10 mL de água destilada e a cada abertura de cúpula foi fixado filme com área de 10 cm<sup>2</sup>. O conjunto (n=3; cúpula + água destilada + filme) foi pesado e colocado no dessecador contendo sílica gel, desidratada. O dessecador foi deixado à temperatura e umidade ambiente. Os testes foram realizados em triplicata, sendo feitas pesagens nos intervalos de tempo: 0; 24; 48; 72; 96 e 120 h. No intervalo de cada pesagem, a sílica gel foi substituída por amostra desidratada. As leituras dos pesos perdidos pelas cúpulas nos respectivos intervalos de tempos foram registradas e aplicadas para se calcular a taxa de transmissão de vapor d'água, transportada através dos filmes. A TVA foi padronizada para um período de 24 h e calculada usando a Equação 1<sup>5,8-10</sup>:

$$TVA = \frac{g \cdot 24}{t \cdot a} \quad (1)$$

onde: *g* é o peso perdido, *t* representa o tempo em h durante o qual o peso perdido foi acompanhado e *a* representa a área do filme, a qual foi de 0,001 m<sup>2</sup>.

Posteriormente, os valores percentuais das perdas dos pesos foram graficamente plotados *versus* os respectivos intervalos de tempo.

### Determinação do índice de intumescimento (Ii%)

Para a realização da avaliação da hidratação, os filmes nas suas variadas composições foram cortados, utilizando-se tesoura cirúrgica em amostras de 0,001 m<sup>2</sup>, e inseridos em placas de Petri identificadas, tomando-se cuidado para evitar a aderência das amostras às paredes da placa. As perdas totais de umidade residual das diferentes amostras dos filmes foram realizadas em estufa à temperatura de 70 °C, onde permaneceram por um período de aproximadamente 15 h. Após este período de tempo, as placas foram

retiradas da estufa e armazenadas em dessecadores com sílica gel até a realização do experimento propriamente dito.

Esta avaliação submeteu as amostras das diferentes associações à pesagem em balança analítica para determinação do peso seco, as quais foram imediatamente imersas em meios contendo fluido de simulação gástrica (FSG) ou fluido de simulação intestinal (FSI) por períodos de tempo determinados (1 a 10, 30 e 60 min). Transcorridos os intervalos predeterminados para hidratação dos filmes estes foram cuidadosamente removidos dos meios onde estavam imersos, utilizando-se pinça, sendo retirado o excesso de água por meio de duas folhas de papel de filtro e, em seguida, os filmes hidratados eram repesados. As características cinéticas de intumescimento dos filmes representantes de todas as associações poliméricas testadas foram quantificadas a partir do cálculo de determinação do índice de intumescimento (Ii%), seguindo a Equação 2<sup>8-10</sup>.

$$Ii\% = \frac{Wi - Ws.100}{Ws} \quad (2)$$

onde, Wi é o peso do filme após período de intumescimento e Ws, o peso do filme seco.

### Análise estatística

Os resultados dos ensaios obtidos a partir da determinação do índice de intumescimento, assim como da transmissão de vapor d'água para as associações do sulfato de condroitina natural e modificado nas diferentes concentrações (95:5 e 90:10) e (90:10 e 80:20), respectivamente, quando comparados com o controle (100:0) foram estudados pela análise de variância (ANOVA) para múltiplas comparações.  $P < 0,05$  foi utilizado como nível de significância. Quando o conjunto desses valores forneceu parâmetros significativos, foi realizada aplicação das médias dos dados obtidos no teste de múltipla comparação de Tukey, com objetivo de comparar as diferentes composições poliméricas. Estas análises foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism<sup>®</sup> (versão 2.01, 1996).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Características macroscópicas dos filmes

É de fundamental importância a verificação das características macroscópicas e morfológicas dos filmes, especialmente no tocante à presença de bolhas de ar e/ou rachaduras, uma vez que a integridade desses filmes garantirá a credibilidade e execução das análises realizadas neste trabalho<sup>9,12</sup>. Na Tabela 2 encontram-se os resultados dessas características mais evidentes nas variadas composições poliméricas.

Os filmes apresentaram características de transparência e flexibilidade adequadas, as quais foram reduzidas proporcionalmente e, com o aumento da concentração do polissacarídeo sulfato de

condroitina, os filmes passaram a apresentar variações em suas características macroscópicas. A presença do plastificante (20%), favoreceu a coalescência do Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D, associado ao sulfato de condroitina, nas associações aplicadas (90:10; 80:20) e também com o sulfato de condroitina modificado nas concentrações 95:5 e 90:10. As concentrações do sulfato de condroitina modificado nas associações foram reduzidas, pois os filmes tornaram-se quebradiços em concentrações do polissacarídeos acima de 10%.

### Microscopia eletrônica de varredura

As evidências morfológicas mencionadas nos ensaios relativos às características macroscópicas dos filmes foram visualizadas em detalhes nas análises por microscopia eletrônica de varredura. Os filmes isolados do controle 100% de Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D apresentados na Figura 5(a), assim como Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D associado ao sulfato de condroitina modificado nas concentrações 95:5 (b) e 90:10 (c) originaram imagens com excelente qualidade, adequados à realização dos ensaios previstos. Entretanto, a diminuição da transparência e flexibilidade observadas macroscopicamente poderá ser atribuída à presença do sulfato de condroitina modificado, causando alterações na superfície dos filmes.

### Transmissão de vapor d'água (TVA)

Os resultados registrados na Tabela 3 demonstram que a taxa de TVA foi afetada pela composição do filme quando comparados entre si, incluindo o controle 100% do polimetacrilato. O conjunto desses valores apresentou resultados estatisticamente significativos ( $p < 0,05$ ), variando de acordo com a concentração do polissacarídeo adicionado. O aumento na concentração do sulfato de condroitina natural (90:10 e 80:20) gerou aumento na taxa de transmissão de vapor d'água, caracterizada pela perda de peso do dispositivo (Figura 6). Este fenômeno pode ser justificado pelo aumento da hidrofilicidade do sistema causado pela adição do polissacarídeo. Entretanto, quando o conjunto desses valores foi submetido ao teste de múltipla comparação de Tukey, apenas as composições 100:0 *versus* 80:20, 95:5 modificado *versus* 80:20 e 90:10 modificado *versus* 80:20 apresentaram parâmetros significativos ( $p < 0,05$ ).

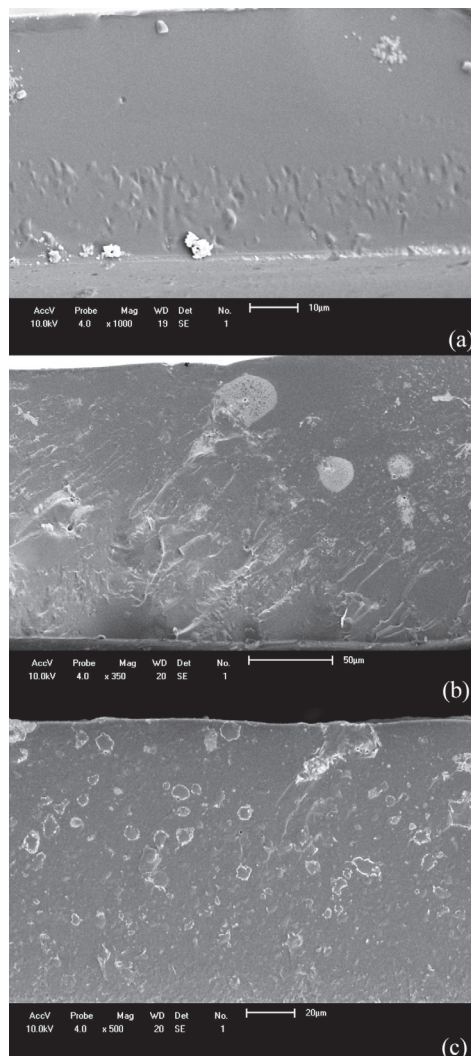
Rosina e colaboradores<sup>12</sup>, quando produziram filmes isolados de Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D associados ao polímero extraído da raiz de *Nelumbo nucifera*, constataram um aumento da taxa de transmissão de vapor d'água proporcional e dependente do aumento da concentração do polissacarídeo incorporado. Cavalcanti e colaboradores<sup>8</sup>, utilizando o Eudragit<sup>®</sup> RS 30 D associado à galactomanana ou à inulina, também observaram semelhante comportamento na permeabilidade, proporcional ao aumento da concentração do polissacarídeo.

Esta mesma tendência de aumento da transmissão de vapor e de perda de peso das cúpulas onde foram afixados os filmes pode ser

**Tabela 2.** Características macroscópicas dos filmes

Composição % (Polimetacrilatos: sulfato de condroitina)	Separação de fase	Presença de rachadura	Bolha de ar	Transparência	Flexibilidade
RS 100	0	0	0	+++	+++
RS 95:05 SC M	0	0	0	+++	+++
RS 90:10 SC M	0	0	0	++	++
RS 90:10 SC	0	0	0	++	++
RS 80:20 SC	0	0	0	+	+

0: Não observamos alterações; +: Levemente presente; ++: Medianamente presente; +++: Fortemente presente.



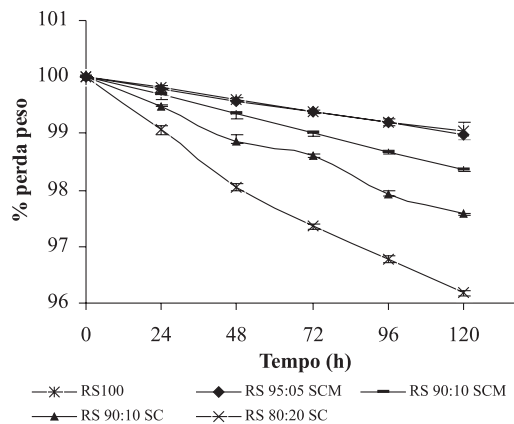
**Figura 5.** Micrografias dos filmes isolados realizados por microscopia eletrônica de varredura do: (a) controle Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RS 30 D associado ao sulfato de condroitina modificado nas concentrações (b) 95:5 e (c) 90:10

observada (Tabela 3, Figura 6) para as composições envolvendo o sulfato de condroitina modificado nas concentrações 95:05 e 90:10, porém, com menor intensidade quando comparados aos filmes com sulfato de condroitina natural. O trimetafosfato trissódico ao ligar-se aos grupos hidroxilas do sulfato de condroitina promoveu redução da hidrofobicidade do sistema. Esta evidência sugere que o sulfato de condroitina modificado poderá ser aplicado como material de melhor controle na difusão de fluidos e fármacos<sup>21</sup>.

**Tabela 3.** Valores de perda de peso e taxa de transmissão de vapor d'água

Associação polimérica	Valores perdas pesos (g/120 h)	TVA (g / m <sup>2</sup> 24 h)	g/h
RS 100	1,3452 g (±0,0566)	269,0	0,01121
RS 95:05 SCM	1,4104 g (±0,0644)	282,1	0,01175
RS 90:10 SCM	2,1754 g (±0,2912)	435,1	0,01813
RS 90:10 SC	2,4676 g (±0,1516)	493,5	0,02056
RS 80:20 SC	3,8217 g (±0,5621)	764,3	0,03185

O desvio padrão é dado entre parênteses (n=3).

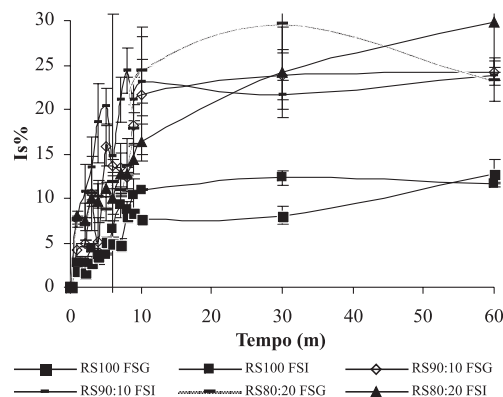


**Figura 6.** Perda de peso em função da composição dos filmes. Polimetacrilato, Eudragit® RS 30 D ou associado em diferentes concentrações com o sulfato de condroitina natural ou modificado (n=3)

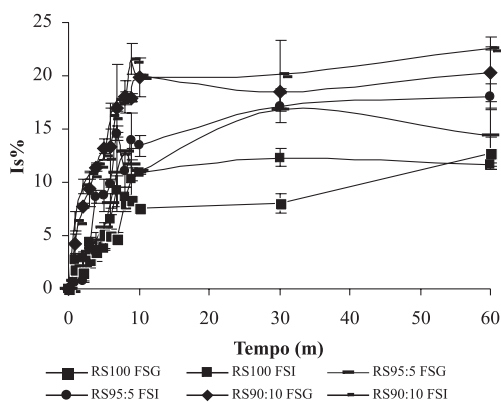
### Determinação do índice de intumescimento (Ii%)

O índice de intumescimento foi aplicado para determinar o grau de hidratação dos filmes isolados obtidos. Esses ensaios demonstraram, conforme as Figuras 7 e 8 que, apesar das alterações apresentadas, houve um período de equilíbrio da hidratação para praticamente todas as composições entre 10 e 60 min.

Embora os resultados apresentados na Figura 7 demonstraram haver variações na hidratação das amostras dos filmes testados, após análise estatística (ANOVA) apenas as composições 90:10 e 80:20 contendo condroitina natural apresentaram valores significativos (p<0,05) quando comparados com a amostra do controle (100% Eudragit® RS 30 D). Quanto aos ensaios envolvendo amostras dos filmes contendo sulfato de condroitina modificado, observou-se a partir da Figura 8 uma redução nas distâncias entre as curvas de hidratação, entretanto, após a análise estatística (ANOVA) apenas a composição 90:10 demonstrou ser significativa (p<0,05) frente ao controle. Os resultados sugerem que a modificação do sulfato de condroitina com trimetafosfato trissódico diminuiu a hidrofilia do sistema, gerando material com habilidades de hidratação específicas e dependentes das composições. Esta particularidade de hidratação dos materiais candidatas a carreadores de fármacos é considerada imprescindível à degradação pela microflora colônica<sup>8,22</sup>. Entretanto, vale salientar que materiais com menor solubilidade geram uma expectativa de manutenção da integridade do sistema transportador de fármaco até o ambiente colônico<sup>11,20</sup>.



**Figura 7.** Índice de intumescimento (Ii%). Filmes de polimetacrilato, Eudragit® RS 30 D ou associado ao sulfato de condroitina, nos fluidos de simulação gástrica (FSG) ou intestinal (FSI), (n=3)



**Figura 8.** Índice de Intumescimento (Ii%). Filmes de polimetacrilato, Eudragit® RS 30 D ou associado ao sulfato de condroitina modificado, nos fluidos de simulação gástrica (FSG) ou intestinal (FSI), (n=3)

## CONCLUSÃO

Os resultados desta investigação demonstraram que a adição do polissacarídeo sulfato de condroitina natural ou modificado ao polimetacrilato Eudragit® RS 30 D em dispersão aquosa promoveu alterações nas propriedades dos filmes formados, quando comparados ao controle (100%), sendo estas dependentes e proporcionais ao aumento da concentração do sulfato de condroitina natural ou modificado. Os valores registrados relacionados à hidratação, assim como à permeabilidade e às propriedades morfológicas encontraram dependência no aumento da participação do sulfato de condroitina natural ou modificado, gerando filmes mais permeáveis e com maior grau de hidratação, quando comparados ao controle 100% de Eudragit® RS 30 D. Os filmes na composição 90:10 com sulfato de condroitina modificado demonstraram índice de hidratação, permeabilidade e propriedades morfológicas com potencial de aplicação como um insumo no desenvolvimento de novos sistemas para a liberação modificada de fármacos.

## AGRADECIMENTOS

À empresa Solabia (Maringá/PR) pela amostra do sulfato de condroitina. À empresa Almapal (São Paulo/SP) pelas amostras dos produtos Eudragit® RS 30 D - Röhm Pharma, Alemanha, e citrato de trietil - Morflex - EUA).

## REFERÊNCIAS

- Bashaiwoldu, A. B.; Podczec, F.; Newton, J. M.; *Int. J. Pharm.* **2004**, *274*, 53.
- Oliveira, A. G.; Scarpa, M. V.; Correa, M. A.; Cera, L. F. R.; Formariz, T. P.; *Quim. Nova* **2004**, *27*, 131.
- Beck, R. C. R.; Pohlmann, A. R.; Benvenuti, E. V.; Dalla Costa, T.; Guterres, S. S.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1233.
- Tarvainen, M.; Peltonen, S.; Mikkonen, H.; Elovaara, M.; Tuunainen, M.; Paronen, P.; Ketolainen, J.; Sutinen, R.; *J. Controlled Release* **2004**, *96*, 179.
- Zheng, W.; Sauer, D.; McGinity, J. W.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2005**, *59*, 147.
- Larsen, C. C.; Sonnergaard, J. M.; Bertelsen, P.; Holm, P.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *20*, 273.
- Seitz, J. A.; Mehta, S. P.; Yeager, J. L. Em *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*; Lachman, L.; Lieberman, H. A.; Kanig, J. L., eds.; Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 2001, cap. 11.
- Cavalcanti, O. A.; van den Mooter, G.; Caramico-Soares, I.; Kinget, R.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2002**, *28*, 157.
- Gabas, V. G. S.; Cavalcanti, O. A.; *Rev. Bras. de Ciênc. Farm.* **2003**, *39*, 441.
- Cavalcanti, O. A.; Petenuci, B.; Bedin, A. C.; Pineda, E. A. G.; Hechenleitner, A. A. W.; *Acta Farm. Bonaerense* **2004**, *23*, 53.
- Codagnone, A. F.; Hechenleitner, A. A. W.; Pineda, E. A. G.; Cavalcanti, O. A.; *Acta Farm. Bonaerense* **2004**, *23*, 448.
- Rosina, C. R.; Baroni, S.; Cavalcanti, O. A.; *Rev. Bras. de Ciênc. Farm.* **2004**, *40*, 425.
- Reis, A. V.; Cavalcanti, O. A.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C.; *Int. J. Pharm.* **2003**, *267*, 13.
- Reis, A. V.; Cavalcanti, O. A.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C.; *Polymer* **2006**, *47*, 2023.
- Rubinstein, A.; Nakar, D.; Sintov, A.; *Int. J. Pharm.* **1992**, *84*, 141.
- Rubinstein, A.; Nakar, D.; Sintov, A.; *Pharm. Res.* **1992**, *9*, 276.
- Sintov, A.; Di-Capua, N.; Rubinstein, A.; *Biomaterials* **1995**, *16*, 473.
- Sinha, V. R.; Kumria, R.; *Int. J. Pharm.* **2001**, *224*, 19.
- Wang, L.; Shen, S. S.; Lu, S. C.; *Carbohydr. Polym.* **2003**, *52*, 389.
- Gliko-Kabir, I.; Yagen, B.; Penhasi, A.; Rubinstein, A.; *J. Controlled Release* **2000**, *63*, 121.
- Cavalcanti, O. A.; Silva, C. C.; Hechenleitner, A. A. W.; Pineda, E. A. G.; *Acta Farm. Bonaerense* **2005**, *24*, 234.
- van den Mooter, G.; Samyn, C.; Kinget, R.; *Int. J. Pharm.* **1994**, *111*, 127.
- Sprockel, O.; Prapaprakul, W.; Shivanand, P.; *J. Pharm. Pharmacol.* **1990**, *42*, 152.
- Blanchon, S.; Couarraze, G.; Rieg-Falson, F.; Cohen, G.; Puisieux, F.; *Int. J. Pharm.* **1991**, *72*, 1.
- The United States Pharmacopoeia*, USP 23, 23<sup>th</sup> ed., United States Pharmacopoeial Convention, Rockville, 1995, p. 1522.
- Bauer, K. H.; Lehmann, K.; Osterwald, H. P.; Rothgang, G.; *Coated pharmaceutical dosage forms*, CRC Press: Boston, 1998.