

ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICAS DE BIOFILMES DE SULFATO DE CONDRITOINA MODIFICADO

Élcio J. Bunhak^{a,*}, Elisabete S. Mendes^b, Nehemias C. Pereira^b, Edgardo A. G. Pineda^c, Ana A. W. Hechenleitner^c e Osvaldo A. Cavalcanti^d

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

^bDepartamento de Engenharia Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá, PR – Brasil

^cDepartamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá – PR, Brasil

^dDepartamento de Farmacologia e Terapêutica, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá, PR – Brasil

Recebido em 13/06/2014; aceito em 02/12/2014; publicado na web em 05/03/2015

PHYSICOCHEMICAL ANALYSES OF MODIFIED CHONDROITIN SULFATE BIOFILMS. Numerous investigations are dedicated to the research and development of new polymer materials destined for innovation in pharmaceutical forms. The application of these technological resources has allowed the commercialization of new therapeutic systems for modified drug release. This investigation aimed to evaluate the association of modified chondroitin sulfate with an insoluble polymer, Eudragit® RS 30 D, widely available in the pharmaceutical market. Isolated films were prepared by the evaporation process using a Teflon® plate. The aqueous dispersions (4% m/v) of synthetic polymer received the addition of modified chondroitin sulfate at different ratios. The interactions of the polymer chains in the blends were physicochemically characterized by means of Fourier transform infrared spectroscopy, thermal analyses, differential scanning calorimetry, thermogravimetry and scanning electron microscopy combined with hydration and assays in alkaline pH. The results showed appropriate properties of the coating materials for solid oral forms intended for drug deliver in specific environments.

Keywords: coating; drug delivery; eudragit; blends.

INTRODUÇÃO

O processo de revestimento de formas sólidas tem atraído fortemente inúmeros setores industriais. Estes segmentos empresariais caracterizam-se pela aplicação de tecnologias de ponta, destacando-se neste contexto, a indústria farmacêutica. A aplicação da tecnologia de revestimento apresenta grande desafio, pois necessita de um amplo conhecimento das propriedades das matérias-primas usadas como agentes de revestimento, as quais em geral envolvem derivados de celulose e resinas acrílicas.¹⁻³

A tecnologia de revestimento para a indústria farmacêutica permite a produção de sistemas sólidos orais com elevado desempenho estético passando pelos gastro resistentes, todavia o recurso de excelência gerado por este processo encontra-se representado pelo sistema de liberação específica de fármacos.⁴ Inicialmente, as primeiras pesquisas para obter liberações específicas incluíam pró-fármacos, sistemas pH e tempo-dependente, e sistemas ativados pela microbiota residentes na porção distal do trato gastrointestinal (TGI).⁵ Contínuos esforços têm sido focados no desenvolvimento de novos sistemas para liberação específicos dotados de recursos tecnológicos capazes de desempenhar rigoroso controle sobre a cinética de liberação.⁶ Cápsulas de liberação a pressão-controlada, azo hidrogéis e sistemas matriciais e/ou reservatórios de fármacos destinados às regiões distais do TGI têm incluído de maneira preponderante os polímeros naturais oriundos de oligo-polissacarídeos.⁷⁻⁹

Muitos materiais disponíveis para a preparação de sistemas para liberação modificada de fármacos em locais específicos do trato gastrointestinal têm sido baseados no pH, variando de ácido no estômago para ligeiramente alcalino no intestino.¹⁰⁻¹² Porém, esta estratégia tem falhado, pois muitos fatores podem afetar o pH do TGI, principalmente as condições fisiopatológicas e variações individuais.^{13,14} Com relação aos polímeros tempo-dependentes a

maior limitação é que a menor ou maior variação do trânsito intestinal pode levar a liberação prematura do fármaco no intestino delgado ou tardia na região terminal do colo, respectivamente. Os sistemas pressão-dependentes ainda não passam de promessas, tendo em vista que pouco é conhecido sobre as pressões no lúmen das diferentes regiões do trato gastrointestinal.¹⁵

Por outro lado, os sistemas ativados pela microbiota presente na região colônica são considerados como sendo os preferíveis e mais promissores.⁴ Isso se deve ao amplo crescimento na região colônica de microrganismos anaeróbios, em torno de quatrocentas espécies diferentes, ao contrário do TGI superior que possui uma menor concentração bacteriana, e consiste principalmente de microrganismos aeróbicos. Esta microbiota colônica produz enzimas que potencialmente podem degradar polissacarídeos graças às intensas atividades enzimáticas que são independentes do tempo e trânsito GI.¹⁶⁻¹⁸

Estudo realizado por McConnell *et al.*¹⁹ também sugere que a liberação do fármaco pode ocorrer quando o sistema sofre ataque pela microbiota residente no segmento distal do TGI, proporcionando maior especificidade na cinética de cedência do ativo aprisionado, quando comparado com sistema exclusivamente pH dependente. Ademais, também devemos levar em consideração que outros fatores podem estar envolvidos na eficácia terapêutica desses sistemas destinados à liberação modificada, a exemplo, da inter variação individual, a influência de patologias, dieta, idade, e administração concomitante de outros medicamentos, especialmente antibióticos.²⁰

As principais motivações de se aplicar esses polímeros em revestimento farmacêuticos são a baixa toxicidade, alta estabilidade, flexibilidade para modificação química, baixo custo e biodegradabilidade específica, justificando sua atrativa e ampla aplicação.²¹ Porém, uma das maiores limitações encontradas para a utilização de oligo e polissacarídeos em sistemas de liberação modificada do tipo reservatório é a baixa capacidade em formar filmes.¹⁶ Desta forma, a combinação desses materiais com polímeros sintéticos poderá

*e-mail: elciojb@gmail.com

estrategicamente permitir o desenvolvimento de novos sistemas para liberação modificada, proporcionando a geração de inovações terapêuticas com elevada especificidade de ação.²²⁻²⁴

Os polímeros naturais normalmente utilizados como carreadores de fármacos na pesquisa e desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos para liberação modificada destinados a administração oral são a inulina, galactomanana, goma arábica, quitosana,⁷ pectina,²⁵ dextrana, raiz de lótus,²⁶ levana,²⁷ arabinosilana,²³ e o sulfato de condroitina (SC).²⁸

O sulfato de condroitina é um polissacarídeo encontrado nos ossos, cartilagens e tecidos conjuntivos, composto de D-glucurônico ligado a N-acetil-D-galactosamida. Além disso, o sulfato de condroitina é um importante glicosaminoglicano da parede arterial, e tem sido demonstrado em animais o seu efeito anti-aterogênico.²⁹ O sulfato de condroitina é um ácido mucopolissacarídeo, que é capaz de formar complexo iônico com substância carregada positivamente.³⁰

Vários autores relataram a elevada solubilidade aquosa dos polissacarídeos, o que pode inviabilizar a liberação colônica do fármaco quando estes forem utilizados em revestimentos farmacêuticos, isolados ou em associação com outros polímeros. Modificações estruturais utilizando-se trimetafosfato trissódico,²⁶ metacrilato de glicidilo³¹ e 1,12-diaminododecano catalisado por diciclohexilcarbodiimida³² podem ser alternativas viáveis na redução da hidrossolubilidade.

A justificativa para a aplicação do sulfato de condroitina como candidato promissor ao transporte de fármaco para liberação específica no intestino grosso é a grande quantidade de bactérias anaeróbicas, tais como *Bacteroides thetaiotaomicron* e *B. Ovatus*, que degradam o SC.³³

As dispersões aquosas dos copolímeros derivados dos ácidos metacrílico e metilmetacrílico, denominados comercialmente como Eudragit®, têm amplo espectro de aplicação, proporcionando inúmeras vantagens terapêuticas devido às suas flexíveis e inteligentes propriedades. Neste universo de opções, destacamos o Eudragit® RS 30D, dispersão polimérica de base aquosa, tempo-dependente, aplicado no revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais,³⁴ sendo amplamente utilizados pela indústria farmacêutica.³⁵

O objetivo do presente estudo foi o desenvolvimento de filmes de um polímero acrílico tempo-dependente, Eudragit® RS 30 D (ERS), em combinação com o polissacarídeo sulfato de condroitina modificado (SCM). A modificação do sulfato de condroitina e a produção dos filmes foi discutida em um estudo prévio por nós realizado.³⁶ Os estudos de pré-formulação sobre materiais poliméricos candidatos ao processo de revestimento de sólidos orais é considerado essencial, permitindo delinear fatores que podem interferir desde o processo propriamente dito até o efetivo efeito terapêutico desejado. Assim, neste estudo estabelecemos uma série de ensaios físico-químicos, envolvendo a espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (IV-TF), termogravimetria (TG), calorimetria diferencial de varredura (DSC) e microscopia eletrônica de varredura (MEV), técnicas estas usadas buscando-se previamente conhecer o papel individual e das associações poliméricas sugeridas.

PARTE EXPERIMENTAL

Material

Sulfato de condroitina (mucopolissacarídeo Solabia, Maringá/PR – Brasil), Eudragit® RS 30 D (copolímero acrilato-metacrilato com grupos amônio quaternário USP/NF/Evonik, Darmstadt - Alemanha); fluidos de simulação gastrointestinal modificado (FSG: fluido de simulação gástrica; FSI: fluido de simulação intestinal), de acordo com a Farmacopeia americana (USP 35ª Ed),³⁷ trimetafosfato trissódico (TMFT - Sigma-Aldrich).

Modificação do sulfato de condroitina com trimetafosfato trissódico (TMFT)

O método de preparo está detalhado em trabalho anterior.³⁶ Resumidamente: o sulfato de condroitina foi preparado a 1% em água mantendo-se em pH 12 sob agitação por um período de 2 h. Em um volume de 200 mL da dispersão de SC foram adicionados 20 mL de uma solução 30% de TMFT, o que equivale a 1 equivalente de TMFT, mantendo-se a agitação por mais 2 h, com o pH mantido em 12.^{36,38}

Produção de filmes de sulfato de condroitina modificada

Os filmes foram preparados pela metodologia de solubilização e evaporação de solvente (*casting process*), como descrito previamente.³⁶ Os filmes poliméricos foram preparados utilizando-se dispersões aquosas poliméricas, Eudragit® RS 30 D, plastificado com citrato de trietila (CTE). A temperatura mínima para formação dos filmes estabelecida foi de 50 °C.³⁹ O polímero sintético, Eudragit® RS 30 D, foi associado ao polissacarídeo sulfato de condroitina modificado com trimetafosfato trissódico, sendo a massa polimérica final em solução igual a 4% p v⁻¹ para cada filme, conforme Tabela 1.

Tabela 1. Composição dos filmes (Polimetacrilato/polissacarídeo/plastificante)

Eudragit® RS 30D / %	Sulfato de condroitina modificado / %	Citrato de Trietila / %
100	00	20
95	05	20
90	10	20

Infravermelho por transformada de Fourier (IV-TF)

Foram feitas análises dos espectros das amostras do polímero, polissacarídeo e dos filmes nas diferentes associações. O material que pôde ser pulverizado foi transformado em pastilhas de brometo de potássio (KBr) contendo 1% da amostra. Para as amostras que não puderam ser pulverizadas, utilizou-se a técnica fotoacústica. As análises foram realizadas em espectrofotômetro FT-IR-Bomen-MB-100-Michelson® em comprimentos de onda de 4000 a 400 cm⁻¹.

Análises térmicas (DSC e TG)

Essas análises foram realizadas em amostras dos polímeros, polissacarídeo e dos filmes nas diferentes associações.

As análises de calorimetria diferencial de varredura (Differential scanning calorimetry – DSC) foram realizadas em um equipamento Shimadzu® DSC-50, com massa inicial de aproximadamente 6 mg da amostra utilizando porta amostra de alumínio, com fluxo de nitrogênio de 50 mL min⁻¹. A faixa de temperatura foi de 0 – 500 °C com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹. O equipamento foi calibrado com padrões zinco e índio.

As análises termogravimétricas foram realizadas em aparelho Shimadzu® TGA-50 usando aproximadamente 6 mg das amostras dos filmes isolados, em porta amostra de platina numa atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL min⁻¹, num intervalo de temperatura de 25-1000 °C com razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹. As amostras foram mantidas em recipientes com sílica gel (110 °C h⁻¹) até o momento das análises.

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Amostras dos filmes isolados representando o controle (ERS 100:00 SCM), e das associações com o sulfato de condroitina

modificado nas concentrações ERS 95:05 SCM e ERS 90:10 SCM, foram cortadas com aproximadamente 0,001 m². Na sequência foram colocadas em placas de Petri e deixadas em estufa à temperatura de 70 °C, durante 15 h, para perda total de umidade residual. Após este período de tempo, as respectivas amostras foram imersas em meio contendo fluido de simulação intestinal (FSI) por um período de 60 min. Transcorridos este intervalo predeterminado para hidratação dos filmes, estes foram cuidadosamente removidos do meio, utilizando-se pinça, sendo retirado o excesso do FSI com aplicação de papel filtro e, em seguida, as amostras dos filmes foram congeladas por nitrogênio líquido e liofilizadas a -55 °C, visando preservar suas características morfológicas. Micrografias da seção transversal dos filmes isolados foram obtidas por meio de equipamento Shimadzu modelo SS-550 operado em 10 keV. Todas as micrografias obtidas foram das superfícies de fratura recobertas com ouro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Análises por espectroscopia de infravermelho (IV-TF)

Na Figura 1S (material suplementar-MS) observa-se uma representação da unidade repetitiva do 4-sulfato de condroitina e 6-sulfato de condroitina.

Na Figura 2S tem-se uma representação esquemática da reação entre as hidroxilas presentes nas cadeias de SC e o TMFT, resultando no sulfato de condroitina modificado (SCM). Os grupos hidroxilas presente na estrutura molecular de polissacarídeos e mucopolissacarídeos quando reagem com TMFT produzem retículos químicos intra e intermoleculares.⁴⁰ A reticulação química de cadeias de polissacarídeos reduz significativamente a solubilidade destes biopolímeros em meio aquoso.⁴¹

À medida que TMFT reagem com SC, ligações O-H são convertidas em ligações O-P, e isto pode ser caracterizado por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (IV-TF). Na Figura 3S (MS) têm-se os espectros de TMFT, SC e SCM. Diferenças significativas entre os espectros de SC e SCM foram observadas na região de 3600 a 3200 cm⁻¹, que corresponde às vibrações de ligações O-H. Estas alterações caracterizaram o envolvimento de O-H na reação com TMFT.

Outras evidências que confirmaram a modificação química do SC com TMFT foram as diferenças espectrais do SC e do SCM em regiões do espectro inferiores a 1500 cm⁻¹ (Figura 4S - MS). Nestas regiões, a banda em 1292 cm⁻¹ caracterizou vibrações de P=O alifático e as bandas em 989 e 757 cm⁻¹ caracterizam estiramentos simétrico e assimétrico de P-O-C, respectivamente, confirmando assim a existência de ligações P-O na estrutura molecular do SCM.

A técnica de IV-TF foi também utilizada na avaliação da composição dos filmes produzidos. Verificou-se a presença de Eudragit® RS 30D e SCM no filme, e se ocorreram reações químicas entre seus componentes. Na Figura 5S (MS) tem-se a representação esquemática das moléculas do Eudragit® RS 30D e CTE.

Na Figura 1 tem-se os espectros de IV-TF dos filmes de Eudragit® RS 30D (ERS 100:00 SCM), SCM (ERS 00:100 SCM) e dos filmes compostos por Eudragit® RS 30D e SCM em diferentes proporções (ERS 95:05 SCM e ERS 90:10 SCM). A banda em 1634 cm⁻¹ caracteriza vibração de C=O de amidas primárias provenientes da estrutura de SCM. Por outro lado, banda em 1732 cm⁻¹ caracteriza vibração de C=O de ésteres alifáticos oriundos do Eudragit® RS 30D. A banda em 2990 cm⁻¹ caracteriza estiramentos simétricos de C-H em grupos metila (-CH₃) e as bandas em 2950 e 2850 cm⁻¹ caracterizam os estiramentos assimétricos e simétricos de C-H de grupos metilenos (-CH₂-), respectivamente. Estas vibrações C-H são provenientes da estrutura molecular do Eudragit® RS 30D. Fica evidente que os filmes

produzidos pela combinação Eudragit® RS 30D e SCM possuem ambos os polímeros em suas constituições e que a ausência de bandas relativas a novos grupos químicos também caracteriza não ocorrência de reações químicas entre os materiais constituintes do filme.

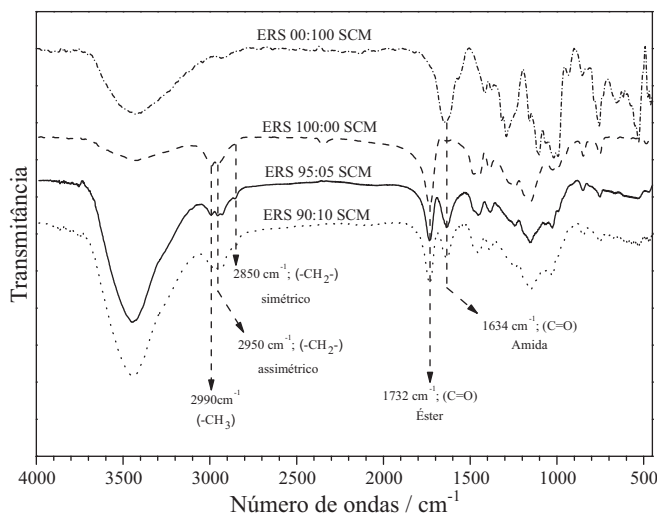


Figura 1. Espectros de transmitância no infravermelho do SCM (ERS 00:100 SCM), do filme de Eudragit® RS 30D (ERS 100:00 SCM), filme contendo 95% Eudragit® RS 30D e 5% de SCM (ERS 95:05 SCM) e filme contendo 90% Eudragit® RS 30D e 10% de SCM (ERS 90:10 SCM)

Análises termogravimétricas (TG e DTG)

Análise termogravimétrica é um método preciso que tem sido utilizado para estudar a decomposição de materiais poliméricos. As curvas de TG e DTG do SC e SCM são apresentadas nas Figuras 6S e 7S do material suplementar, respectivamente.

A amostra de SC apresenta perda de massa em toda faixa de temperatura analisada, sendo possível identificar 3 estágios de perda de massa significativa. O primeiro estágio ocorre entre 25 e 220 °C. Pela curva de DTG verifica-se que a temperatura de velocidade máxima de perda de massa (T_{max}) ocorre a 55 °C e a perda de massa neste estágio totaliza 16%. Parte desta massa perdida é atribuída à água ligada à estrutura do SC por ligação de hidrogênio. O segundo estágio foi categorizado entre 202 e 722 °C. Pela curva de DTG verifica-se uma temperatura de velocidade máxima de perda de massa a 240 °C, sendo a perda de massa neste estágio de 49%. Segundo Zohuriaan e Shokrolahi,⁴² muitos polissacarídeos (p. ex., quitosana, alginato de sódio, gomas) iniciam seu estágio de decomposição em temperaturas a 200 °C e, considerando a curva de DTG, pode-se inferir que no segundo estágio houve a decomposição do SC, sendo mais acentuada a 240 °C. Por fim, tem-se o terceiro estágio categorizado entre 722 e 900 °C, cuja temperatura de velocidade máxima de perda de massa ocorre em 754 °C e a perda neste estágio totalizou 17%. A modificação química do SC com TMFT promove formação de retículos intermoleculares e intramoleculares que mudam o comportamento térmico do material,⁴³ o que é facilmente visualizado pelas curvas de TG e DTG. Uma segunda temperatura de decomposição em 410 °C e uma menor perda de massa em função da temperatura caracteriza maior resistência térmica para as moléculas de SCM.

As curvas de TG e DTG do SCM, do filme de Eudragit® RS 30D (ERS 100:00 SCM) e dos filmes compostos de SCM e Eudragit® RS 30D (ERS 90:10 SCM, ERS 95:05 SCM) são apresentadas nas Figuras 2 e 3, respectivamente. Fica evidente que o aumento do SCM na composição eleva a resistência térmica do filme. Foi possível observar que o filme ERS 90:10 SCM possui uma perda

de massa menos significativa quando comparado com ERS 95:05 SCM e ERS 100:00 SCM. Além disso, evidencia-se que os filmes contendo SCM mantiveram as características do polímero Eudragit® RS 30D, com principal etapa de degradação térmica entre 327 e 440 °C com perda de massa de 60%, com máximo na curva DTG em 385, 400 e 409 °C.

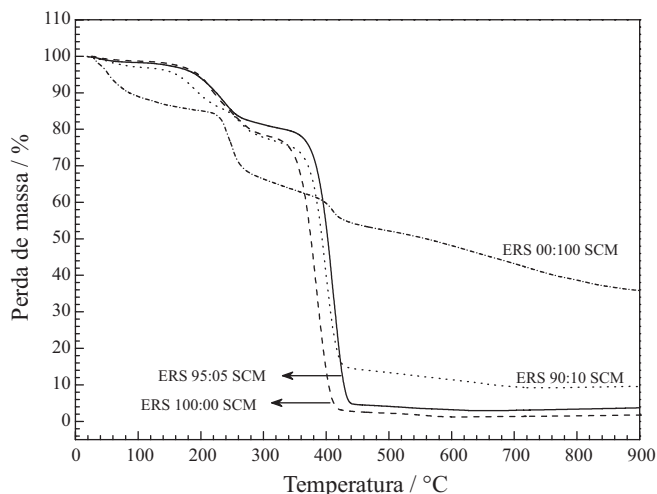


Figura 2. Curvas TG do SCM (ERS 00:100 SCM), do filme de Eudragit® RS 30D (ERS 100:00 SCM) e dos filmes compostos de SCM e Eudragit® RS 30D (ERS 90:10 SCM, ERS 95:05 SCM)

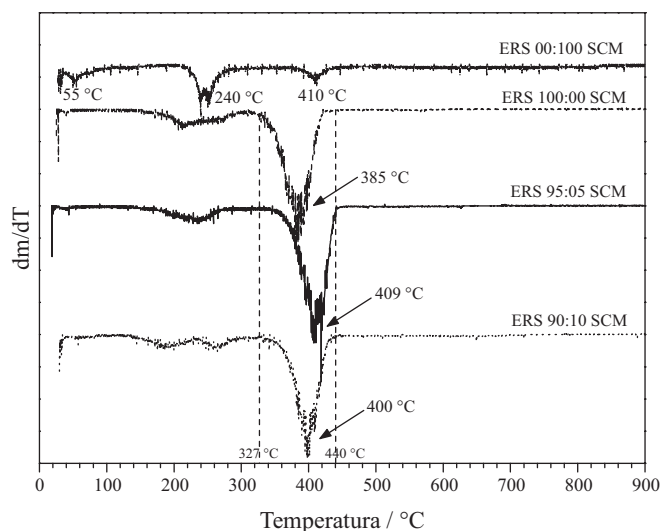


Figura 3. Curvas DTG do SCM (ERS 00:100 SCM), do filme de Eudragit® RS 30D (ERS 100:00 SCM) e dos filmes compostos de SCM e Eudragit® RS 30D (ERS 90:10 SCM, ERS 95:05 SCM)

Análise diferencial de varredura (DSC)

Análises de DSC das amostras de SC e SCM foram realizadas com objetivo de estudar as transições térmicas em atmosfera de nitrogênio (50 mL min⁻¹) e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹ (Figura 8S - MS).

Ambos os DSC apresentaram um pico endotérmico no intervalo de temperatura de 65 a 110 °C. Estas transições estão associadas com perda de água (geralmente de 2 a 10% em peso) ligadas a grupos de natureza hidrofílica (p. ex., O-H, -COO-, -PO₃⁻) presente nos polímeros. Também, não foi evidenciada temperatura de transição vítrea (T_g) em ambos os polímeros. Provavelmente, isto se deve à umidade que causa um intenso pico endotérmico entre 65 e 110 °C. O

principal pico dos termogramas de DSC das amostras de SC e SCM ocorrem em 238 °C e caracteriza uma transição exotérmica. Nesta transição, geralmente estão envolvidas reações de despolimerização e decomposição pirolítica. Ainda no DSC do SCM observam-se transições endotérmicas nas temperaturas de 122, 146 e 402 °C que estão provavelmente relacionadas com os retículos intermoleculares e intramoleculares gerados devido às modificações químicas do SC com TMFT. Cavalcanti *et al.*⁴⁴ também encontraram valores semelhantes para o SC modificado com TMFT.

Os picos endotérmicos referentes a decomposição térmica (Figura 4) foram observados em 380 °C para os filmes de Eudragit® RS 30D (ERS 100:00 SCM), 402 °C para o SCM (ERS 00:100 SCM) e em 404 °C para as duas associações (ERS 95:05 SCM e ERS 90:10 SCM). Em síntese, as análises de DSC dos filmes caracterizam juntamente com resultados de TG e DTG que a estabilidade térmica dos filmes de Eudragit® RS 30D aumenta quando estão associados ao sulfato de condroitina modificado (SCM).

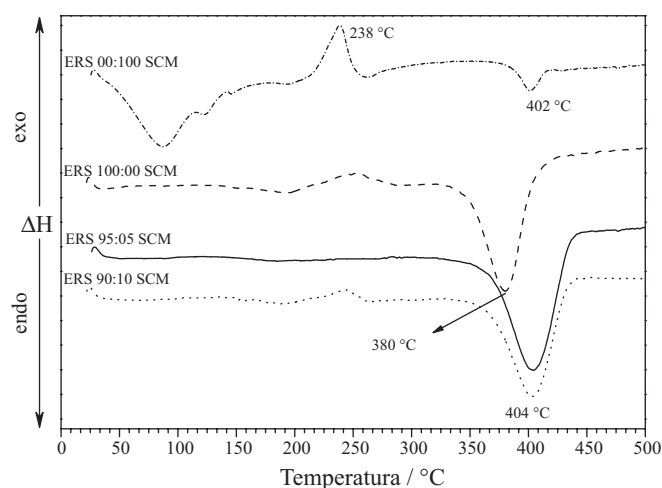


Figura 4. Curvas DSC do SCM (ERS 00:100 SCM), do filme de Eudragit® RS 30D (ERS 100:00 SCM) e dos filmes compostos de SCM e Eudragit® RS 30D (ERS 90:10 SCM, ERS 95:05 SCM)

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Na Figura 5 são apresentadas as micrografias eletrônicas de varredura dos filmes isolados após intumescimento em fluido de simulação intestinal (FSI, pH 7,5). As características morfológicas apresentadas pelos filmes são diferenciadas. A Figura 5 (a) representa o filme padrão ERS 100:00 SCM (Eudragit® RS 30 D + CTE) ampliado em 2.000 vezes. As Figuras 5 (b) e 5 (c) representam os filmes ERS 95:05 SCM e ERS 90:10 SCM, ambos previamente tratados em meio alcalino com pH 7,5 (FSI) e ampliados 500 e 600 vezes, respectivamente.

A análise mais detalhada evidenciou aumento no tamanho médio

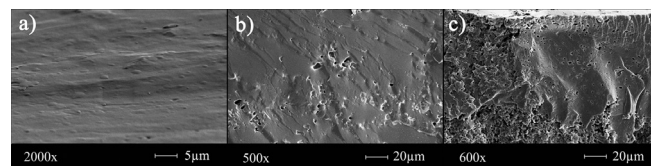


Figura 5. Micrografias dos filmes isolados após intumescimento em FSI (pH 7,5) obtidas por MEV após intumescimento em fluido de simulação intestinal: (a) controle Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RS 30 D associado ao sulfato de condroitina modificado nas concentrações (b) ERS 95:05 SCM e (c) ERS 90:10 SCM

e quantidade dos poros, prioritariamente para associação contendo maior quantidade do sulfato de condroitina modificado, destacando-se com maior intensidade na associação ERS 90:10 SCM.

Estes resultados inclusive podem validar a evidência detectada no estudo do índice de intumescimento, onde foi observado uma maior hidratação em pH 7,5.³⁶ Pode-se justificar o comportamento apresentado pela associação ERS 90:10 SCM com relação à presença em maior quantidade do sulfato de condroitina modificado, uma vez que, em altos valores de pH, o aumento dos grupos ionizados deste composto podem contribuir para o aparecimento do fenômeno de repulsão eletrostática, conduzindo a um relaxamento macromolecular.⁴¹

CONCLUSÃO

Os resultados desta investigação demonstraram que a adição do polissacarídeo sulfato de condroitina modificado ao polímero sintético Eudragit® RS 30 D em dispersão aquosa não promoveu alterações nas propriedades térmicas significativas dos filmes formados, quando comparados ao controle (100%), mesmo com o aumento da concentração do sulfato de condroitina modificado. As características inerentes de cada polímero foram mantidas, pois não ocorre reação química entre os polímeros. O sinergismo oriundo da associação das propriedades tempo-dependentes do ERS, assim como a vulnerabilidade do SCM frente à microbiota do trato gastrointestinal, sugerem que as associações poliméricas testadas apresentam propriedades potenciais para aplicação junto ao processo de revestimento pelicular, especialmente para sólidos orais destinados à liberação modificada de fármacos. Todavia, experimentos complementares *in vitro* e *in vivo* devem ser realizados visando confirmar a perspectiva de aplicação do material polimérico proposto.

MATERIAL SUPLEMENTAR

As Figuras 1S-8S estão disponíveis no <http://quimicanova.sbg.org.br> em formato PDF com livre acesso.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à empresa Almapal (São Paulo/SP) pelo fornecimento das amostras de Eudragit® RS 30 D (Alemanha, Evonik Röhm GmbH) e citrate de trietila (Morflex®, USA). Os autores agradecem também a empresa Solabia (Maringá/PR) pelo fornecimento das amostras do mucopolissacarídeo sulfato de condroitina. Agradecimento especial a M. F. Silva (UEM), C. Mazzer (Solabia), J. F. Ferrer (Almapal) e A. V. Reis (Unicesumar).

REFERÊNCIAS

- Hegyési, D.; Süveghe, K.; Kelemend, A.; Pintye-Hódi, K.; Regdon Jr., G.; *Microchem. J.* **2014**, *115*, 47.
- Hegyési, D.; Sovány, T.; Berkesi, O.; Pintye-Hódi, K.; Regdon Jr., G.; *Microchem. J.* **2013**, *110*, 36.
- Sakata, Y.; Shiraiishi, S.; Otsuka, M.; *Int. J. Pharm.* **2006**, *317*, 120.
- Meneguín, A. B.; Cury, B. S. F.; Evangelista, R. C.; *Carbohydr. Polym.* **2014**, *99*, 140.
- Wilson, P. J.; Basit, A. W.; *Int. J. Pharm.* **2005**, *300*, 89.
- Maroni, A.; Del Curto, M. D.; Cerea, M.; Zema, L.; Foppoli, A.; Gazzaniga, A.; *Int. J. Pharm.* **2013**, *440*, 256.
- Ferrari, P. C.; Souza, F. M.; Giorgetti, L.; Oliveira, G. F.; Ferraz, H. G.; Chaud, M. V.; Evangelista, R. C.; *Carbohydr. Polym.* **2013**, *91*, 244.
- Sinha, V. R.; Mittal, B. R.; Bhutani, K. K.; Kumria, R.; *Int. J. Pharm.* **2004**, *269*, 101.
- Vendruscolo, C. W.; Andrezza, I. F.; Ganter, J. L. M. S.; Ferrero, C.; Bresolin, T. M. B.; *Int. J. Pharm.* **2005**, *296*, 1.
- Liu, L. S.; Fishman, M. L.; Kost, J.; Hicks, K. B.; *Biomaterials* **2003**, *24*, 3333.
- George, M.; Abraham, T. E.; *J. Controlled Release* **2006**, *114*, 1.
- Ravi Kumar, M. N. V.; Muzzarelli, R. A. A.; Muzzarelli, C.; Sashiwa, H.; Domb, A. J.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6017.
- Chen, S. C.; Wu, Y. C.; Mi, F. L.; Lin, Y. H.; Yu, L. C.; Sung, H. W.; *J. Controlled Release* **2004**, *96*, 285.
- Itoh, K.; Hirayama, T.; Takahashi, A.; Kubo, W.; Miyazaki, S.; Dairaku, M.; Togashi, M.; Mikami, R.; Attwood, D.; *Int. J. Pharm.* **2007**, *335*, 90.
- Jack, A.; Naresh, T.; Vinayak, P.; *European Gastroenterology Review* **2006**, *Current Issues*, 1.
- Sinha, V. R.; Kumria R.; *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *18*, 3.
- Minko, T.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2004**, *56*, 491.
- Yang, L.; *J. Controlled Release* **2008**, *125*, 77.
- McConnell, E. L.; Short, M. D.; Basit, A. W.; *J. Controlled Release* **2008**, *130*, 154.
- Jain, A.; Gupta, Y.; Jain, S. K.; *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2007**, *10*, 86.
- Reis, A. V.; Cavalcanti, O. A.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C.; *Int. J. Pharm.* **2003**, *267*, 13.
- Ghaffari, A.; Navaee, K.; Oskoui, M.; Bayati, K.; Rafiee-Tehrani, M.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, *67*, 175.
- Rabito, M. F.; Reis, A. V.; Freitas, A. R.; Tambourgi, E. B.; Cavalcanti, O. A.; *Pharm. Dev. Technol.* **2012**, *17*, 429.
- Wei, H.; Li-Fang, F.; Bai, X.; Chun-Lei, L.; Qing, D.; Yong-Zhen, C.; De-Ying, C.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *72*, 266.
- Yu, C. Y.; Yin, B. C.; Zhang, W.; Cheng, S. X.; Zhang, X. Z.; Zhuo, R. X.; *Colloids Surf., B* **2009**, *68*, 245.
- Bráz, R.; Hechenleitner, A. A. W.; Cavalcanti, O. A.; *Lat. Am. J. Pharm.* **2007**, *26*, 706.
- Santos, L. F.; Pineda, E. A. G.; Celligoi, M. A. P. C.; Cavalcanti, O. A.; *Pak. J. Pharm. Sci.* **2013**, *26*, 943.
- Sui, W.; Huang, L.; Wang, J.; Bo, Q.; *Colloids Surf., B* **2008**, *65*, 69.
- Chen, Y. L.; Hsiao-Ping, L.; Hing-Yuen, C.; Li-Yu, S.; Huang-Chi, C.; Yu-Chen, H.; *Biomaterials* **2007**, *28*, 2294.
- Lee, E. S.; Park, K. H.; Kang, D.; Park, I. S.; Min, H. Y.; Lee, D. H.; Kim, S.; Kim, J. H.; Na, K.; *Biomaterials* **2007**, *28*, 2754.
- Reis, A. V.; Guilherme, M. R.; Cavalcanti, O. A.; Rubira, A. F.; Muniz, E. C.; *Polymer* **2006**, *47*, 2023.
- Sintov, A.; Di-Capua, N.; Rubinstein, A.; *Biomaterials* **1995**, *16*, 473.
- Sinha, V. R.; Kumria, R.; *Int. J. Pharm.* **2001**, *224*, 19.
- <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/Documents/evonik-brochure-eudragit-product-portuguese.pdf>, acessada em Maio 2014.
- Kaur, K.; Kim, K.; *Int. J. Pharm.* **2009**, *366*, 140.
- Bunhak, E. J.; Mendes, E. S.; Pereira, N. C.; Cavalcanti, O. A.; *Quim. Nova* **2007**, *30*, 312.
- United States Pharmacopoeia, 35th ed.; United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, 2012.
- Glico-Kabir, I.; Yagen, B.; Penhasi, A.; Rubinstein, A.; *J. Controlled Release* **2000**, *63*, 121.
- Cavalcanti, O. A.; Van Den Mooter, G.; Caramico-Soares, I.; Kinget, R.; *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2002**, *28*, 157.
- Souto-Maior, J. F. A.; Reis, A. V.; Pedreiro, L. M.; Cavalcanti, O. A.; *Polym. Int.* **2010**, *59*, 127.
- Peppas, N. A.; Bures, P.; Leobandung, W.; Ichikawa, H.; *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2000**, *50*, 27.
- Zohuriaan, M. J.; Shokrolahi, F.; *Polym. Test.* **2004**, *23*, 575.
- Iqbal, M. S.; Akbar, J.; Saghir, S.; Karim, A.; Koschella, A.; Heinze, T.; Sher, M.; *Carbohydr. Polym.* **2011**, *86*, 1775.
- Cavalcanti, O. A.; Silva, C. C.; Pineda, E. A. G.; Hechenleitner, A. A. W.; *Acta farm. Bonaerense* **2005**, *24*, 234.