



Aditivos de Formulação na Formação de Filmes Isolados de Etilcelulose. Estudos Físico-Químicos e Morfológicos.

Bruno R.V. ALVES^{1,2}, André L. REIS², Ana A. W. HECHENLEITNER³, Edgardo A.G. PINEDA³, Aldo E. JOB⁴, & Osvaldo A. CAVALCANTI^{1,2*}

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia e Farmacologia.

² Laboratório de FarmacoTecnologia.

³ Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá (UEM).

⁴ Departamento de Física, Química e Biologia da Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Presidente Prudente, SP, Brasil.

RESUMO. Neste trabalho foram produzidos filmes isolados de etilcelulose em base aquosa (Surelease®) contendo os aditivos α -GOS (α -glucoligosacarídeo) e/ou Tween® 80, os quais foram obtidos sobre placas de Teflon® pelo método de *casting process*. Os filmes foram caracterizados pelas seguintes análises: Calorimetria diferencial de varredura (DSC), termogravimetria (TG), espectroscopia na região do infravermelho (FTIR-ATR) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). As análises de DSC e TG evidenciaram que os aditivos de formulação não influenciaram na estabilidade térmica dos filmes de Surelease®. Pelas análises das micrografias obtidas por MEV, os filmes apresentaram características morfológicas homogêneas e ausência de separação de fase. Isto também foi verificado através dos espectros de FTIR-ATR os quais confirmaram haver somente mistura física entre os componentes dos filmes.

SUMMARY. "Formulation Additives on Formation of Films isolated from Ethylcellulose. Physicochemical and Morphological Studies". In this work were developed free films from Surelease®, additives α -GOS (alpha-glucoligosaccharide) and/or Tween® 80 in aqueous solution. It was obtained by Teflon plates "casting" process. The free films were characterized by thermal analysis (DSC and TGA), infrared spectroscopy (FTIR-ATR) and scanning electron microscopy (SEM). DSC and TG analysis showed that the additives do not influenced in the thermal stability of Surelease® films. SEM analysis observed homogeneous morphological characteristics and phase detachment absence. FTIR-ATR spectra were used to confirm the physical mixture between the components of films.

INTRODUÇÃO

Materiais poliméricos aliados aos aditivos de formulação, constituem ferramenta essencial ao processo de revestimento das formas farmacêuticas sólidas orais. Estes materiais vêm sendo aplicados na expectativa de agregar valor farmacotécnico às formulações, no que diz respeito às características estéticas, mascarar sabores e odores desagradáveis. Todavia o argumento prioritário da aplicação da tecnologia de revestimento a partir de novos materiais incide sobre a promissora expectativa em proporcionar efetivo controle sobre a cinética de liberação de fármacos, especialmente no que diz respeito a habilidades sítio específicas¹⁻³.

Desenvolver novos materiais candidatos à

aplicação em sistemas terapêuticos dotados de elevada especificidade para liberação de fármacos, prioritariamente habilitados no tratamento de patologias que acometem o segmento distal do trato gastrointestinal, constituem grande desafio. Todavia o maior obstáculo desses novos sistemas recai na escolha do carreador polimérico adequado, o qual necessita superar barreiras fisiológicas e controlar de forma temporal e espacial a liberação do fármaco. Diferentes blendas poliméricas têm sido propostas como promissores materiais para liberação específica de fármacos¹⁻⁶.

Dentre os polímeros sintéticos cotidianamente aplicados sobre as formas farmacêuticas sólidas orais, merece destaque a etilcelulose (EC),

PALAVRAS CHAVE: Surelease®, Filmes isolados, α -glucoligosacarídeo, Pré-biótico.

KEY WORDS: Surelease®, Free films, α -glucoligosaccharide, Prebiotics.

* Autor a quem correspondência deve ser enviada: E-mail: oacavalcanti@uem.br

largamente usada pela indústria farmacêutica ⁷. Caracterizada por sua insolubilidade em água, necessita de solventes orgânicos para sua solubilização, todavia é quimicamente estável ao armazenamento e apresenta ausência de toxicidade ⁷⁻¹⁰. Porém, filmes constituídos somente de etilcelulose são quebradiços, portadores de fracas propriedades mecânicas, e conseqüentemente necessitam de aditivos de formulação ¹¹⁻¹⁴.

Como alternativa para contornar as limitações na formação de filmes isolados contendo somente EC, estão disponíveis no mercado dispersões poliméricas aquosas denominadas pseudolátex, a exemplo o Surelease[®]. Este pseudolátex já contém em sua formulação aditivos, dentre eles os plastificantes, incorporados previamente durante processo de concepção do produto. Os plastificantes são capazes de promoverem alterações profundas nos filmes, influenciando na sua flexibilidade, permeabilidade, solubilidade, estabilidade, dureza e elasticidade ¹². A aceitação dos pseudolátex a partir de diferentes formulações pelos órgãos fiscalizadores e regulamentadores, gerou grande espectro para sua aplicação na indústria farmacêutica, proporcionando desenvolvimento de novos sistemas farmacêuticos para liberação modificada de fármacos ^{2,8}.

Neste estudo foram produzidos filmes isolados em base aquosa constituídos de Surelease[®] contendo os aditivos, α -GOS (α -glucoligossacarídeo) e/ou Tween[®] 80. Filmes formados por este pseudolátex possuem habilidade tempo-dependente ⁹. Incorporando o prebiótico α -GOS na formulação, objetivamos proporcionar aos filmes isolados originalmente dotados de propriedade tempo-dependente, a habilidade para liberação de fármacos colo-específica. Estes prebióticos são substâncias não digeríveis no organismo, todavia servem de substrato para bactérias benéficas do ecossistema colônico ^{5,10,15}. Outro aditivo utilizado em nosso estudo foi o Tween[®] 80, substância não-iônica, possui vantagens como sua baixa toxicidade e eficácia mesmo em baixas concentrações. Em geral é inerte diante dos ingredientes ativos das formulações, sendo considerado um dos produtos imprescindíveis para aplicação industrial, podendo ser aplicado como recurso farmacotécnico para estabilizar ou

solubilizar agentes em formulações farmacêuticas ¹⁶⁻¹⁸.

Este trabalho teve como objetivo avaliar a influência dos aditivos α -GOS e/ou Tween[®] 80 nas propriedades físicas, químicas e morfológicas dos filmes isolados obtidos a partir do Surelease[®].

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais

Os materiais utilizados foram o Surelease[®] (produzido pela Colorcon - EUA, amostra gentilmente cedida pela Colorcon do Brasil) dispersão aquosa de etilcelulose (25%), contendo na sua formulação, hidróxido de amônia, ácido oléico e óleo de coco fracionado; Oligossacarídeo alfa-glucoligossacarídeo (α -GOS) comercialmente denominado Bioecolians[®] (amostra gentilmente cedida pela Solabia - França); tensoativo polissorbato 80, comercializado com nome Tween[®] 80 (Reagen[®]). Os demais reagentes utilizados foram de grau analítico.

Obtenção dos Filmes

Filmes isolados foram preparados aplicando processo convencional denominado "casting process" ou método da evaporação ^{2,4,19}. Na Tabela 1 são apresentadas as seis diferentes formulações avaliadas neste estudo.

As misturas dos constituintes das formulações foram preparadas por agitação magnética sob vácuo até completa homogeneização. Em seguida conforme metodologia sugerida por Gruetzmann & Wagner ¹³, alíquotas (10 mL) das diferentes formulações, foram vertidas em placa de Teflon[®] previamente nivelada na estufa e submetidas à temperatura de 45 °C por 24 h.

Determinação da espessura

Após a formação, os filmes isolados foram cuidadosamente removidos do molde e escolhidos quanto a algumas necessárias particularidades morfológicas macroscópicas (ausência de rachaduras e bolhas de ar), e submetidos à medição das espessuras a partir de leitura em micrômetro Mitutoyo[®]. Para cada filme foram realizadas cinco medidas em pontos aleatórios, num total de cinco amostras de filmes isolados para cada composição.

Formulações	1-A	2-A	3-A	1-B	2-B	3-B
Surelease [®] (25% dispersão)	100	95	90	100	95	90
Bioecolians [®] (α -GOS)	-	5	10	-	5	10
Tween [®] 80 (tensoativo)	-	-	-	8	8	8

Tabela 1. Composição formulações de filmes isolados contendo aditivos de formulação (α -GOS e Tween[®] 80).

Análise Térmica (DSC e TG)

Para as análises de DSC, pequena quantidade de amostra do produto analisado (6 mg) foi aprisionada em cadinho de alumínio com tampa perfurada, submetidos a programa de aquecimento controlado. Os testes foram realizados em um calorímetro Netzsch DSC-204, numa atmosfera com fluxo de nitrogênio a 10 mL/min. A faixa de temperatura foi de 0-500 °C com uma razão de aquecimento de 10 °C/min. Neste processo a diferença de fluxo de calor da amostra e da referência foi monitorada, verificando-se a perda ou o ganho de energia da amostra pela variação da entalpia entre a amostra e o padrão, esboçados em gráfico apresentando picos endotérmicos ou exotérmicos.

Para verificação da estabilidade térmica dos compostos poliméricos, foi realizada a análise de termogravimetria, em aparelho Shimadzu TGA-50, utilizando 10 mg das amostras, em uma atmosfera com fluxo de nitrogênio a 10 mL/min. Com uma faixa de temperatura de 25 – 900 °C, com razão de aquecimento de 10 °C/min^{19,20}.

Espectroscopia com Infra-Vermelho (FTIR-ATR)

Os filmes isolados foram submetidos a uma análise espectrométrica através da técnica de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier – Refletância Total Atenuada (FTIR-ATR). A análise foi realizada em um aparelho FTIR-BOMEN-MB-100 – Michelson, utilizando espectros de onda entre 4000 e 400 cm⁻¹.

Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Foram realizadas micrografias da seção transversal dos filmes isolados padrão (somente Surelease®) e formulações propostas 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 ouro².

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os filmes isolados de todas as formulações propostas (1-A, 2-A, 3-A, 1-B, 1-B e 3-B) apresentaram características apropriadas à realização dos testes de DSC, TG, FTIR-ATR e MEV. A determinação das espessuras dos filmes está demonstrada na Tabela 2.

Foram observados valores homogêneos de espessura nos diferentes pontos da superfície dos filmes, atentando-se ao fato de que houve

Formulações	Espessura (µm)	Desvio Padrão
1-A	94,68	± 0,03
2-A	94,00	± 0,03
3-A	100,05	± 0,04
1-B	92,80	± 0,01
2-B	88,40	± 0,03
3-B	90,40	± 0,02

Tabela 2. Valores médios das espessuras dos filmes obtidos (n=5) das formulações propostas: 1-A (padrão), 2-A (EC + α-GOS 95:05), 3-A (EC + α-GOS 90:10), 1-B (EC + Tween® 80 8%), 2-B (EC + α-GOS + Tween® 80 95:05:08), 3-B (EC + α-GOS + Tween® 80 90:10:08).

aumento com a adição de 10% do oligossacarídeo e diminuição com a inserção do tensoativo na concentração de 8% conforme observamos na Tabela 2. Esta diminuição da espessura dos filmes com a introdução do Tween® pode ser causada, possivelmente pela introdução do tensoativo, pois este promove vantagens como proporcionar maior estabilidade das formulações, diminuir a tensão superficial e interfacial das moléculas, proporcionando assim melhor coalescência entre partículas poliméricas^{16,21}.

Análise térmica (DSC e TG)

Estas análises ofereceram a possibilidade de se verificar o comportamento das amostras num intervalo específico de temperatura. Análises do Surelease® e do oligossacarídeo foram realizadas individualmente, assim como dos filmes propostos. De acordo com a Figura 1, a análise de DSC da amostra de α-GOS indica que esta molécula sofre vários eventos endotérmicos (148 °C, 245 °C e 305 °C). Na Figura 2, a amostra 1A (Surelease®) sofre um evento endotérmico a uma temperatura de aproximadamente 223

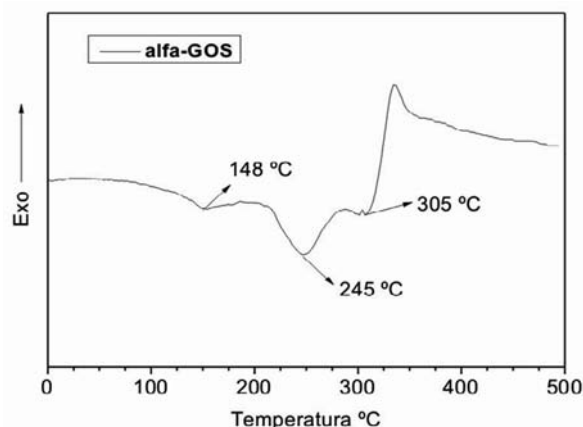


Figura 1. DSC α-GOS.

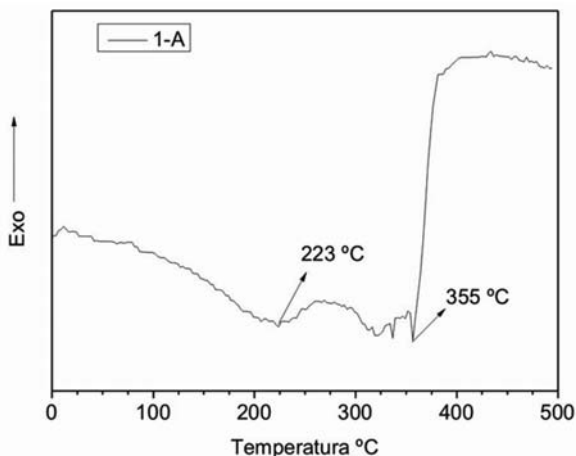


Figura 2. DSC amostra 1-A (EC).

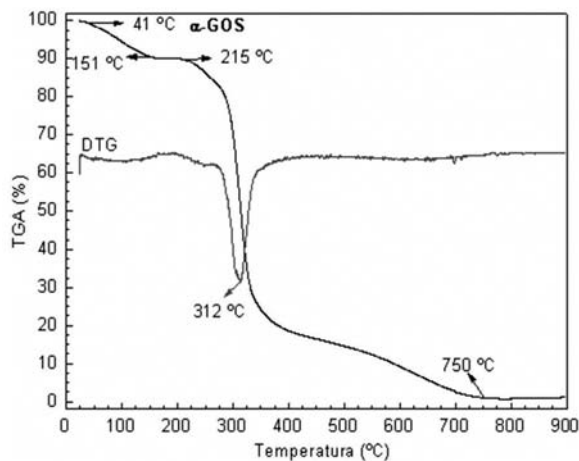


Figura 4. TG e DTG da amostra de α -GOS.

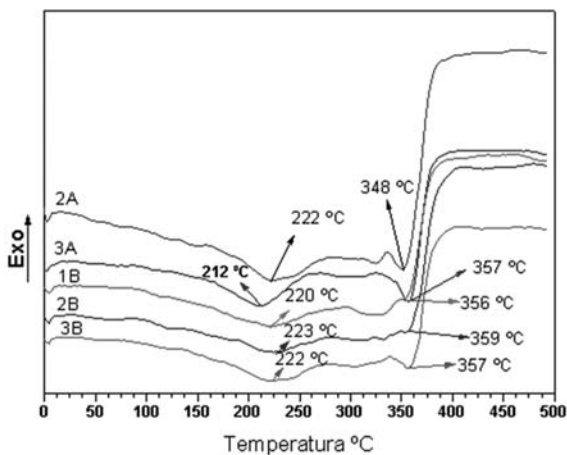


Figura 3. DSC das formulações propostas: 2A (EC + α -GOS 95:05); 3A (EC + α -GOS 90:10); 1B (EC + Tween 80 8%); 2B EC + α -GOS + Tween 80 95:05:08); 3B EC + α -GOS + Tween 80 90:10:08).

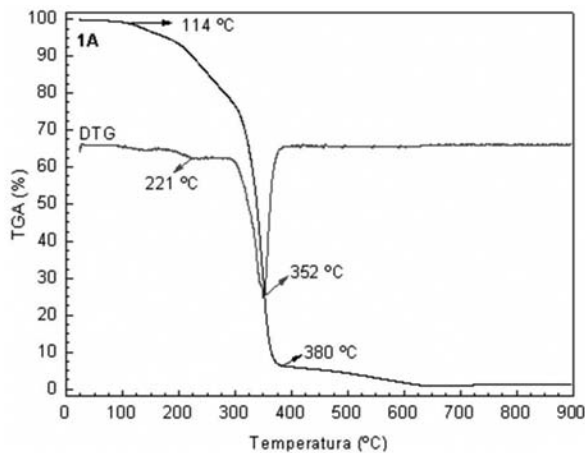


Figura 5. TG e DTG da amostra 1A (EC).

°C, se degradando a aproximadamente 355 °C. Nas formulações propostas, os gráficos de DSC mostram que os filmes 2-A, 3-A, 1-B, 2-B e 3-B sofrem uma reação endotérmica em temperatura próxima ao padrão (222 °C, 212 °C, 220 °C, 223 °C e 222 °C respectivamente), decompondo-se a temperaturas também semelhantes ao Surelease® (Fig. 3).

O gráfico da TG (Fig. 4), a amostra de α -GOS apresenta início de perda massa a temperatura entre 41 °C e 151 °C, caracterizando perda de água da amostra, tendo uma perda da maioria de sua massa a uma temperatura de aproximadamente 750 °C. Comparando os gráficos de DSC e TGA, as reações endotérmicas evidenciadas na amostra de α -GOS estão relacionadas à decomposição da amostra, uma vez que esta começa a perder massa a uma temperatura

de 44 °C, como mostrado no gráfico da TG. Esta decomposição pode ser justificada devido à presença de grupamento hidroxilas (OH) presentes na estrutura do α -GOS, com isso, moléculas de água se ligam quimicamente a elas, sendo assim eliminadas quando se eleva a temperatura. Conforme observamos a DTG (Fig. 4), o α -GOS sofre um pico intenso a uma temperatura de 312 °C, temperatura na qual a amostra perde massa mais rapidamente.

No filme padrão (Fig. 5), os resultados da TG mostraram que a amostra começou a perder sua massa a uma temperatura de aproximadamente 114 °C, tendo perda de cerca de 94% até temperatura de 380 °C. Conforme se pode observar, o evento endotérmico ocorrido na amostra padrão (223 °C) também está relacionado com decomposição da amostra, uma vez que nesta faixa de temperatura a amostra está perdendo massa, como mostra o gráfico da TG. A DTG da amostra evidenciou a formação de um

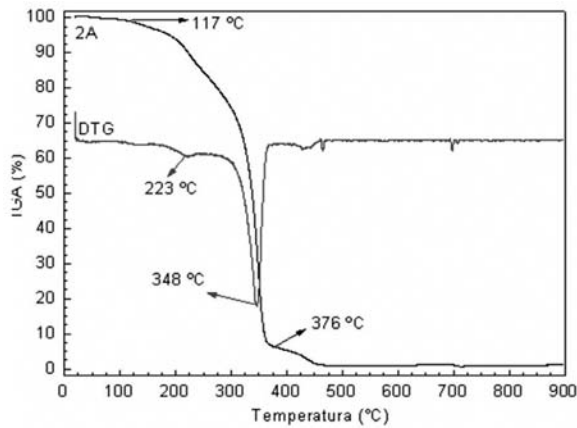


Figura 6. TG e DTG da formulação 2^a (EC + α -GOS 95:05).

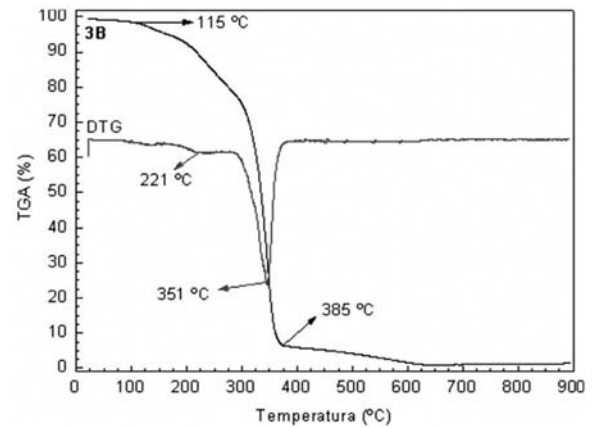


Figura 8. TGA e DTG da formulação 3B (EC + α -GOS + Tween[®] 80 90:10:08).

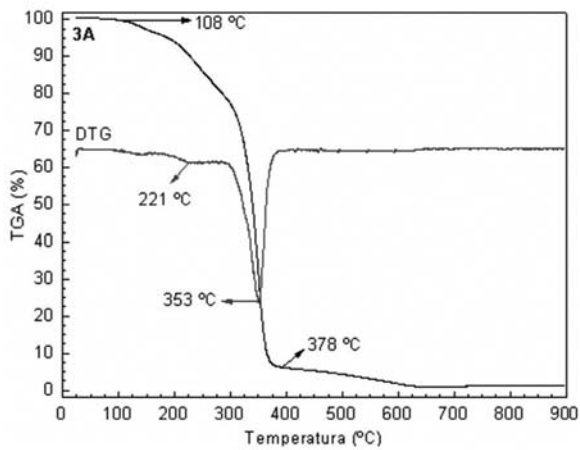


Figura 7. TG e DTG da formulação 3A α -GOS (EC + α -GOS 90:10).

ombro em uma temperatura de aproximadamente 221 °C e um pico intenso a 352 °C. O filme 2A teve início de perda de massa a aproximadamente 117 °C, perdendo cerca de 95% de sua massa até temperatura de 376 °C (Fig. 6). A DTG do filme apresentou formação de um ombro em aproximadamente 223 °C possivelmente relacionada com perda de substâncias voláteis e também do oligossacarídeo α -GOS, tendo um pico intenso a uma temperatura de 348 °C.

De acordo com os gráficos (Fig. 7), no filme 3-A (10% de α -GOS), o evento endotérmico ocorreu em uma temperatura menor que o padrão, possivelmente estando relacionado com a maior quantidade de α -GOS na formulação, sendo este degradado fazendo com que o evento endotérmico ocorra a uma temperatura menor. O filme 3-B (10% de α -GOS e 8% de Tween[®] 80) começou a perder massa a tempe-

ratura de 115 °C, perdendo a maioria de sua massa até temperatura de aproximadamente 385 °C, aproximando-se com os resultados obtidos na amostra padrão. Isto pode ser justificado devido à presença do tensoativo na formulação, proporcionando maior estabilidade na formulação (Fig. 8).

Observamos através dos resultados obtidos de DSC e TG que os eventos endotérmicos apresentados pelos filmes 2-A, 3-A, 1-B, 2-B e 3-B também estão relacionados com a decomposição da amostra, uma vez que elas começam a perder sua massa a temperaturas próximas ao padrão (117 °C, 108 °C, 113 °C, 110 °C e 115 °C respectivamente). Esta decomposição está relacionada possivelmente a eliminação de substâncias voláteis presentes no Surelease[®], e, no caso das formulações, com a degradação do α -GOS, uma vez que este se degrada a uma temperatura menor quando comparado com a etilcelulose. Segundo as DTGs dos filmes propostos, mostraram gráficos semelhantes ao filme padrão, verificando que ocorre formação de ombro e apresentou picos intensos em temperaturas próximas a verificada no padrão.

De acordo com os resultados obtidos, conclui-se que os aditivos não influenciaram na estabilidade térmica dos filmes formados com Surelease[®], pois verificou que sua degradação ocorre em temperaturas semelhantes. Oliveira e Cavalcanti⁶ relataram em seu trabalho que com a adição do α -GOS na formação de filmes isolados de Eudragit[®] RS 30D, não houve alterações nas propriedades térmicas entre as formulações propostas e o padrão, não tendo alteração do polímero base, podendo incorporar o α -GOS juntamente com Eudragit[®] RS 30D. Resultados semelhantes aos encontrados neste trabalho.

Espectroscopia com Infra-Vermelho (FTIR-ATR)

Esta análise permitiu analisar os grupos funcionais e ligações características do material obtido. Verificam-se de acordo com a Figura 9 que os filmes 2A e 3A apresentaram picos idênticos quando comparados ao filme padrão. O mesmo pode ser observado na Figura 10, o qual os filmes 1B, 2B e 3B também apresentaram picos iguais ao da amostra padrão (1A). Pode-se verificar uma faixa de onde entre 3500 e 3200, caracterizando a presença de umidade nas amostras.

Após as análises de FTIR-ATR, Os resultados registrados sugerem ter havido apenas mistura física entre os constituintes dos filmes investigados.

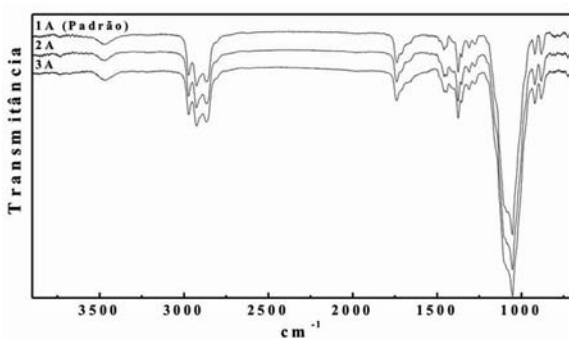


Figura 9. FTIR das amostras 1A (EC); 2A (EC + α -GOS (95:05)); 3A (EC + α -GOS (90:10)).

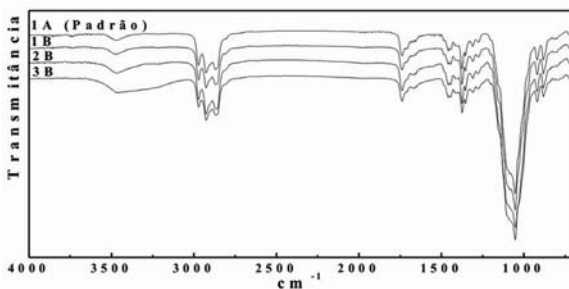


Figura 10. FTIR das amostras: 1A (EC); 1B (EC + Tween® 80 (8%)); 2B (EC + α -GOS + Tween® 80 (95:05:08)); 3B (EC + α -GOS + Tween® 80 (90:10:08)).

Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As micrografias eletrônicas de varredura dos filmes isolados estão demonstradas na Figura 11. A figura (A) representa o filme de Surelease® (padrão) com ampliação de 10000 vezes. As figuras (B, C e D) representam as micrografias dos filmes 3A, 1B e 3B respectivamente. De acordo com as micrografias, os filmes

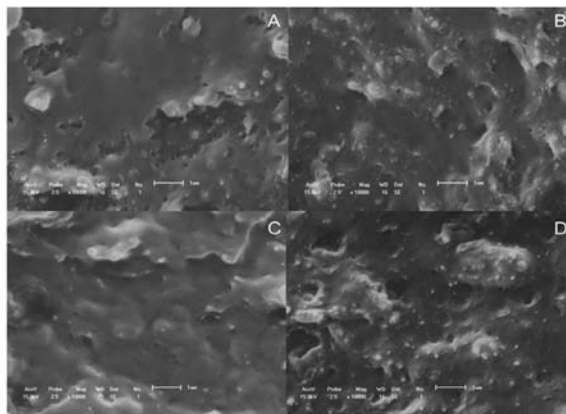


Figura 11. Micrografias das amostras: A (amostra 1A (EC)); B (amostra 3A (EC + α -GOS 90:10)); C (amostra 1B (EC + Tween® 80 8%)); D (amostra 3B (EC + α -GOS + Tween® 80 90:10:8)). Ampliação de 10.000 vezes. Barra corresponde 1 μ m.

não evidenciaram mudança quando comparadas com a micrografia do padrão, ausentes de separação de fase, apresentando-se homogêneos.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a incorporação dos aditivos α -GOS e/ou Tween® na dispersão aquosa de etilcelulose (Surelease®) permitiu a formação de filmes isolados com excelentes propriedades filmogênicas. Os filmes isolados mantiveram as características originais deste produto, independentemente da inserção do oligossacarídeo e/ou Tween®. Os resultados das análises de DSC, TG, FTIR-ATR e MEV confirmaram respectivamente, que os aditivos não influenciaram na estabilidade térmica dos filmes, havendo apenas mistura física entre os componentes das formulações, e que estes se apresentaram homogêneos com características morfológicas similares ao filme padrão. Todavia, ensaios posteriores de colo-especificidade *in vitro* e/ou *in vivo* deverão evidenciar a efetiva habilidade da aplicação deste novo material para liberação específica de fármacos às regiões distais do trato gastrointestinal, tendo em vista a habilidade tempo-dependente do polímero de etilcelulose e a potencial habilidade enzimo-dependente do filme proporcionada pela presença do pré-biótico.

Agradecimentos. Ao senhor Paulo Sérgio Castanho, técnico de laboratório - UEM, a senhora Lucivana Maria Garcia, auxiliar laboratório - UEM, a colega PCF-UEM Mirela Fulgêncio Rabito; ao Professor Eduardo Radovanovic do DQI pelas análises MEV. A empresa Solabia – França pela amostra de Bioconlians®; a empresa Colorcon® do Brasil pela amostra de Sure-

lease®; ao Departamento de Química - UEM; ao doutor Adriano Valim Reis – pós-doutorando Unicamp, pelas valiosíssimas sugestões na elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- Karrouf, Y., C. Neut, D. Wils, F. Siepman, L. Deremaux, P. Desreumaux & J. Siepman (2009) *Int. J. Pharm.* **371**: 64-70.
- Bunhak, E. J., E.S. Mendes, N.C. Pereira & O.A. Cavalcanti (2007) *Quím. Nova.* **30**: 312-7.
- Braz, R., A.A.W. Hechenleitner, & O.A. Cavalcanti (2007) *Lat. Am. J. Pharm.* **26**: 706-10.
- Souto-Maior, J.F., A.V. Reis, E.C. Muniz & O.A. Cavalcanti (2008) *Int. J. Pharm.* **355**: 184-94.
- Oliveira, F.M. & O.A. Cavalcanti (2007) *Lat. Am. J. Pharm.* **26**: 325-31.
- Akhgari, A., F. Farahmand, H.A. Garekani, F. Sadeghi & T.F. Vandamme (2006) *Eur. J. Pharm. Sci.* **28**: 307-14.
- DeMerlis, C.C., D.R. Schoneker & J.F. Borzelleca (2005) *Food and Chem. Toxicol.* **43**: 1355-64.
- Gabas, V.S.S. & O.A. Cavalcanti (2003) *Rev. Bras. Ciên. Farm.* **39**: 441-8.
- Siepman, F., A. Hoffmann, B. Leclercq, B. Carlin, J. Siepman (2007) *J. Control. Release.* **119**: 182-9.
- Wang, Y. (2009) *Food Res. Int.* **42**: 8-12.
- Kangarlou, S., I. Haririan & Y. Gholipour (2008) *Int. J. Pharm.* **356**: 153-66.
- Heng, P.W.S., L.W. Chan & K.T. Ong (2003) *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **6**: 334-44.
- Gruetzmann, R. & K.G. Wagner (2005) *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **60**: 159-62.
- Lecomte, F., J. Siepman, M. Walther, R.J. Mcrae & R. Bodmeier (2004) *J. Control. Release.* **99**: 1-13.
- Renhe, I.R.T., A.C.P. Volp, K.B. Barbosa & P.C. Stringheta (2008) *Rev. Bras. Nutr. Clin.* **23**: 119-26.
- Jiào, J. (2008) *Advanced Drug Delivery Reviews.* **60**: 1663-73.
- Wang, W., J. Y. Wang & D. Q. Wang (2007) *Int. J. Pharm.* **347**: 31-8.
- Simões, S.I., J.M. Tapadas, C.M. Marques, M.E.M. Cruz, M.B.F. Martins & G. Cervic (2005) *Eur. J. Pharm. Sci.* **26**: 307-17.
- Codagnone, A.F., A.A.W. Hechenleitner, E.A.G. Pineda & O.A. Cavalcanti (2005) *Acta Farm. Bonaerense* **23**: 448-52.
- Cavalcanti, O.A., C.C. Silva, E.A.G. Pineda & A.A.W. Hechenleitner (2005) *Acta Farm. Bonaerense* **24**: 1-5.
- Ziani, k., J. Oses, V. Coma & J.I. Maté (2008) *Food Sci. Technol.* **41**: 2159-65.