



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO**  
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS À BASE DE XILANA E EUDRAGIT® S-100**  
**CONTENDO MESALAZINA VISANDO À LIBERAÇÃO CÓLON-ESPECÍFICA**

**Acarília Eduardo da Silva**

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. E. Sócrates Tabosa do Egito

**CO-ORIENTADOR:** Toshiyuki Nagashima Junior

**COLABORADOR:** Elquio Eleamen Oliveira

NATAL – RN  
2009

# **ACARÍLIA EDUARDO DA SILVA**

## **MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS À BASE DE XILANA E EUDRAGIT® S-100 CONTENDO MESALAZINA VISANDO À LIBERAÇÃO CÓLON-ESPECÍFICA**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

NATAL - RN  
2009

Catálogo da publicação na fonte.

S586m

Silva, Acarília Eduardo da.

Micropartículas poliméricas à base de xilana e Eudragit® S-100 contendo mesalazina visando à liberação cólon-específica / Acarília Eduardo da Silva. - Natal-RN, 2009.

101f.: il.

Orientador: Profº. Drº Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito.

Coorientador: Profº Toshiyuki Nagashima Junior

Dissertação ( Mestrado ) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

1. Xilana - Dissertação. 2. Micropartículas - Dissertação. 3. Secagem por aspersão - Dissertação. 4. Reticulação polimérica – Dissertação. I. Egito, Eryvaldo Sócrates do. II. Nagashima Júnior, Toshiyuki. III. Oliveira, Elquio Eleamen. IV. Título.

UFRN/BSCCS

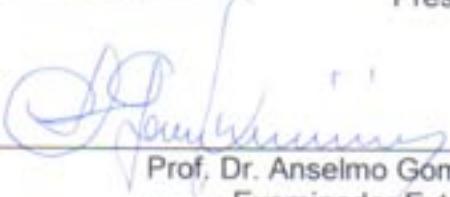
CDU: 547.96(043.3)

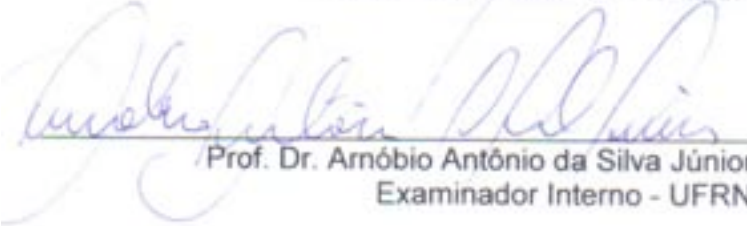
**Acarília Eduardo da Silva**

**MICROPARTÍCULAS POLIMÉRICAS À BASE DE XILANA E EUDRAGIT® S-100  
CONTENDO MESALAZINA VISANDO À LIBERAÇÃO CÓLON-ESPECÍFICA**

**Banca Examinadora:**

  
Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito  
Presidente - UFRN

  
Prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira  
Examinador Externo – UNESP

  
Prof. Dr. Arnóbio Antônio da Silva Júnior  
Examinador Interno - UFRN

Natal, 10 de março de 2009

**NATAL/RN  
2009**



## AGRADECIMENTOS

A Deus, que sempre esteve ao meu lado mantendo o otimismo e a determinação durante a realização deste trabalho.

Ao meu orientador Prof. Dr. E. Sócrates Tabosa do Egito, pelo seu constante entusiasmo e grande competência como pesquisador, que sempre me serviram como exemplo e estímulo para continuar acreditando no meu sonho de infância de trabalhar com a pesquisa científica.

Aos caros Professores e funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFRN, pela formação e auxílio exercidos durante o desenvolver deste curso de mestrado; em especial, ao Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares e à Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Maria de Fátima Vitória de Moura pela valiosa contribuição dada quando participaram da banca de qualificação desta dissertação.

Aos meus caros colaboradores Elquio Eleamen Oliveira e Toshiyuki Nagashima Júnior pelo apoio, companheirismo e aprendizado que deles tenho recebido desde a graduação, quando ainda era uma aluna de Iniciação Científica.

Aos meus colegas do Laboratório de Sistemas Dispersos, especialmente a Monique Christine, Larissa Muratori e Henrique Marcelino, pela preciosa colaboração e dedicação no desenvolver deste trabalho e à Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Ivonete Batista de Araújo, pelo exemplo de dedicação e competência profissional.

A todos do Laboratório de Fitoterápicos da UFRN, no nome do Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares, pela disponibilização de equipamentos como o triturador e o spray-dryer.

À prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Márcia Rodrigues Pereira, Cypriano Galvão e Ângelo Anderson pela disponibilização e realização das análises de espectroscopia de infravermelho.

A Mariana Nogueira pela realização da análise reológica. A Denise Porfírio pelas pastilhas de KBr. A Érico Barreto pelas análises de difratometria de raios-x. A Artejose Revoredo pelas análises em microscopia eletrônica de varredura. Aos professores Marco Navarro e Cícero Aragão pelo auxílio com as análises térmicas e com as espectroscopia na região do infravermelho.

Aos meus amigos, Amanda, Érica, Gyselle, Bolívar, Lourena, Miguel, Isabel, Suelaine, Neilson, Lorena, Luana, Luiza, Maria José, Emanuelle, Luciana, com quem sempre pude compartilhar angústias e alegrias.

E muito especialmente à minha família, meus pais, Geraldo Eduardo da Silva e Maria das Dôres da Silva Eduardo, e meus irmãos: Acarízia, Acarílton e Acarírton, que me apoiaram nos momentos difíceis, vibraram a cada vitória e sempre torceram por mim.





## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	ix
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xii
RESUMO.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>5</b>
2.1. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO MODIFICADA.....	6
2.2. SISTEMAS MICROPARTICULADOS.....	8
2.3. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CÓLON-ESPECÍFICA.....	11
2.4. XILANA.....	16
2.5. EUDRAGIT <sup>®</sup> S-100.....	18
2.6. MESALAZINA.....	20
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>24</b>
4.1. MATERIAIS.....	25
4.1.1. Matérias-primas.....	25
4.1.2. Aparelhos e equipamentos.....	25
4.1.3. Solventes, reagentes e outros materiais.....	25
4.2. MÉTODOS.....	26
4.2.1. Extração da xilana.....	26
4.2.2. Caracterização da xilana.....	29
4.2.2.1. Rendimento.....	29

4.2.2.2. Análise granulométrica.....	29
4.2.2.3. Espectroscopia na região do infravermelho.....	29
4.2.2.4. Difratometria de raios-x .....	29
4.2.2.5. Análise térmica .....	30
4.2.2.5.1. Termogravimetria .....	30
4.2.2.5.2. Calorimetria exploratória diferencial .....	30
4.2.2.6. Propriedades reológicas.....	30
4.2.2.6.1. Determinação da densidade bruta e de compactação.....	30
4.2.2.6.2. Determinação do Fator de Hausner.....	31
4.2.2.6.3. Determinação do Índice de Compressibilidade.....	31
4.2.2.6.4. Determinação da Compactabilidade.....	31
4.2.2.6.5. Ângulo de Repouso.....	31
4.2.3. Preparação das micropartículas.....	32
4.2.3.1. Reticulação polimérica interfacial (RPI) .....	32
4.2.3.2. Revestimento das microcápsulas de xilana com Eudragit® S-100 através de secagem por aspersão.....	32
4.2.3.3. Secagem por aspersão.....	33
4.2.4. Caracterização das micropartículas.....	34
4.2.4.1. Rendimento.....	34
4.2.4.2. Avaliação morfológica.....	35
4.2.4.3. Análise granulométrica.....	35
4.2.4.4. Espectroscopia na região do infravermelho.....	35
4.2.4.5. Análise termogravimétrica.....	36
4.2.4.6. Difratometria de raios-x.....	36
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>37</b>

5.1. EXTRAÇÃO DA XILANA.....	38
5.2. CARACTERIZAÇÃO DA XILANA.....	39
5.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho.....	39
5.2.2. Difractometria de raios-x.....	40
5.2.3. Análise térmica.....	41
5.2.4. Propriedades reológicas.....	43
5.2.4.1. Determinação da densidade bruta e de compactação.....	43
5.2.4.2. Determinação do Fator de Hausner.....	43
5.2.4.3. Determinação do Índice de Compressibilidade.....	44
5.2.4.4. Determinação da Compactabilidade.....	44
5.2.4.5. Ângulo de repouso.....	45
5.3. PREPARAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS.....	45
5.3.1. Reticulação polimérica interfacial (RPI).....	45
5.3.2. Revestimento das microcápsulas de xilana com ES100 através de secagem por aspersão.....	47
5.3.3. Secagem por aspersão.....	49
5.3.4. Espectroscopia na região do infravermelho.....	52
5.3.5. Análise termogravimétrica.....	56
5.3.6. Difractometria de raios-x.....	63
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>67</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>69</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>82</b>

<b>Figura 1</b> – Representação esquemática do trato gastrintestinal.....	<b>13</b>
<b>Figura 2</b> – Estrutura química da xilana.....	<b>16</b>
<b>Figura 3</b> – Representação esquemática da hidrólise enzimática sofrida pela cadeia principal da xilana.....	<b>17</b>
<b>Figura 4</b> – Representação esquemática da estrutura química dos vários tipos de Eudragit® .....	<b>18</b>
<b>Figura 5</b> – Estrutura química do Eudragit® S-100.....	<b>19</b>
<b>Figura 6</b> – Estrutura química do 5-ASA.....	<b>20</b>
<b>Figura 7</b> – Etapa aquosa da extração de xilana.....	<b>26</b>
<b>Figura 8</b> – Etapa alcalina da extração de xilana e precipitação.....	<b>27</b>
<b>Figura 9</b> – Amostra de xilana após extração a partir de sabugos de milho.....	<b>38</b>
<b>Figura 10</b> – Espectro da xilana no infravermelho em pastilha de KBr.....	<b>39</b>
<b>Figura 11</b> – Difratoograma de raios-x da xilana.....	<b>41</b>
<b>Figura 12</b> – Fotomicrografia de varredura da xilana em aumento de 800 vezes.....	<b>41</b>
<b>Figura 13</b> – Curva TG da xilana.....	<b>42</b>
<b>Figura 14</b> – Curva DSC da xilana.....	<b>42</b>
<b>Figura 15</b> – Microscopia óptica de microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI. Aumento de 100 vezes.....	<b>46</b>
<b>Figura 16</b> – Microscopia óptica de microcápsulas de xilana sem 5-ASA produzidas por RPI. Aumento de 100 vezes.....	<b>46</b>
<b>Figura 17</b> – Fotomicrografia de varredura da microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção de 1:1 (p/p) através de secagem por aspersão. Aumento de 165 vezes.....	<b>47</b>
<b>Figura 18</b> – Fotomicrografia de varredura da microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção de 1:1 (p/p) através de secagem por aspersão. Aumento de 1318 vezes.....	<b>48</b>
<b>Figura 19</b> – Fotomicrografia de varredura da microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão. Aumento de 400 vezes.....	<b>48</b>

#### **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 20</b> – Fotomicrografia de varredura da microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão. Aumento de 165 vezes.....	<b>49</b>
--	-----------

<b>Figura 21</b> – Microscopia óptica de F2. Aumento de 400 vezes.....	<b>51</b>
<b>Figura 22</b> – Microscopia óptica de F3. Aumento de 400 vezes.....	<b>51</b>
<b>Figura 23</b> – Espectros na região do infravermelho de MF.....	<b>53</b>
<b>Figura 24</b> – Espectros na região do infravermelho de F1 e F3.....	<b>54</b>
<b>Figura 25</b> – Espectros na região do infravermelho de F3 e R2.....	<b>54</b>
<b>Figura 26</b> – Espectro na região do infravermelho de micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 1:3 (p/p) contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em tampão-fosfato pH 7,4 (F8).....	<b>55</b>
<b>Figura 27</b> – Espectro na região do infravermelho de micropartículas de xilana produzidas por RPI e revestidas com ES100 em <i>spray-dryer</i> na proporção polimérica de 1:3 (p/p) aspergidas em tampão-fosfato pH 7,4.....	<b>56</b>
<b>Figura 28</b> – Curvas TG e DTA do ES100.....	<b>57</b>
<b>Figura 29</b> – Curvas TG e DTA do 5-ASA.....	<b>58</b>
<b>Figura 30</b> – Curvas TG e DTA de microcápsulas de xilana produzidas por RPI contendo 5-ASA.....	<b>58</b>
<b>Figura 31</b> – Curvas TG e DTA da mistura física de xilana e ES100 na proporção de 1:3 (p/p).....	<b>60</b>
<b>Figura 32</b> – Curvas TG e DTA de micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 1:3 (p/p) contendo 5-ASA e produzidas diretamente no <i>spray-dryer</i> .....	<b>61</b>
<b>Figura 33</b> – Curvas TG e DTA de micropartículas de xilana contendo 5-ASA e produzidas por RPI e revestidas por ES100 no <i>spray-dryer</i> .....	<b>62</b>
<b>Figura 34</b> – Difrátogramas de raios-x do ES100 puro (vermelho), aspergido após solubilização em NaOH 0,6N (preto) e aspergido após solubilização em tampão-fosfato pH 7,4 (verde).....	<b>63</b>
<b>Figura 35</b> – Difrátograma de raios-x das micropartículas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção polimérica de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão.....	<b>65</b>
<b>Figura 36</b> – Difrátograma de raios-x das micropartículas de xilana e ES100 contendo 5-ASA na proporção polimérica de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão.....	<b>65</b>



## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1</b> - Resumo das estratégias e mecanismos de liberação cólon-específica.....	<b>14</b>
<b>Quadro 2</b> - Composição quali-quantitativa das micropartículas à base de xilana e ES100 preparadas pelo método da secagem por aspersão.....	<b>34</b>
<b>Quadro 3</b> - Composição quali-quantitativa das micropartículas à base de xilana e ES100 preparadas por reticulação polimérica interfacial e revestidas com ES100 através do método da secagem por aspersão.....	<b>34</b>
<b>Tabela 1</b> – Propriedades reológicas da amostra de xilana em pó.....	<b>43</b>
<b>Quadro 4</b> - Relação entre o IC e as propriedades de fluidez de pós.....	<b>44</b>
<b>Tabela 2</b> – Rendimentos da produção de micropartículas diretamente em <i>spray-dryer</i> .....	<b>50</b>
<b>Tabela 3</b> – Diâmetro médio das partículas obtidas diretamente em <i>spray-dryer</i> .....	<b>52</b>

## LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>2θ</b>	Varredura angular
<b>5-ASA</b>	Ácido 5-aminosalicílico
<b>C</b>	Índice de compactabilidade
<b>CH<sub>3</sub>COOH</b>	Ácido acético
<b>dB</b>	Densidade bruta
<b>dC</b>	Densidade de compactação
<b>DII</b>	Doenças inflamatórias intestinais
<b>DRX</b>	Difratometria de raios-x
<b>DSC</b>	Calorimetria exploratória diferencial
<b>DTA</b>	Análise térmica diferencial
<b>DTG</b>	Análise termogravimétrica diferencial
<b>ES100</b>	Eudragit <sup>®</sup> S-100
<b>F1</b>	Micropartículas de xilana contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em NaOH 0,6N
<b>F2</b>	Micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 1:1 (p/p) contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em NaOH 0,6N
<b>F3</b>	Micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 1:3 (p/p) contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em NaOH 0,6N
<b>F4</b>	Micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 3:1 (p/p) contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em NaOH 0,6N
<b>F5</b>	Micropartículas de ES100 contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em NaOH 0,6N
<b>F6</b>	Micropartículas de xilana contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em tampão-fosfato pH 7,4
<b>F7</b>	Micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 1:1 (p/p) contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em tampão-fosfato pH 7,4
<b>F8</b>	Micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 1:3 (p/p) contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em tampão-fosfato pH 7,4
<b>F9</b>	Micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 3:1 (p/p) contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em tampão-fosfato pH 7,4
<b>F10</b>	Micropartículas de ES100 contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em tampão-fosfato pH 7,4



<b>FH</b>	Fator de Hausner
<b>IC</b>	Índice de compressibilidade
<b>MF</b>	Mistura física entre xilana e ES100
<b>MRPI</b>	Microcápsulas de xilana produzidas por RPI
<b>KBr</b>	Brometo de potássio
<b>NaClO</b>	Hipoclorito de sódio
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sódio
<b>NF-kB</b>	Fator de transcrição nuclear kappa beta
<b>P.A.</b>	Para análise
<b>R(%)</b>	Rendimento em percentual
<b>RPI</b>	Reticulação polimérica interfacial
<b>R1</b>	Micropartículas de xilana produzidas por RPI e revestidas com ES100 em <i>spray-dryer</i> na proporção de 1:1 (p/p) aspergidas em NaOH 0,6N
<b>R2</b>	Micropartículas de xilana produzidas por RPI e revestidas com ES100 em <i>spray-dryer</i> na proporção de 1:3 (p/p) aspergidas em NaOH 0,6N
<b>R3</b>	Micropartículas de xilana produzidas por RPI e revestidas com ES100 em <i>spray-dryer</i> na proporção de 1:3 (p/p) aspergidas em tampão-fostato pH 7,4
<b>TG</b>	Termogravimetria

# **1. INTRODUÇÃO**

---

---

## 1. INTRODUÇÃO

A via oral é tradicionalmente considerada a via de administração mais conveniente para a administração de fármacos, sendo a mais aceita pela grande maioria dos pacientes (AISNER, 2007). Apesar disso, os sistemas de liberação tradicionais administrados por via oral, como cápsulas, drágeas e comprimidos, apresentam certas desvantagens quanto à eficácia, dose terapêutica e efeitos adversos. Portanto, com o intuito de administrar certos fármacos de forma eficaz e com reduzidos efeitos adversos, nas últimas décadas, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo novos sistemas terapêuticos (VERMA; GARG, 2001; GIL et al., 2006; BATISTA; CARVALHO; MAGALHAES, 2007; KREUTER, 2007; GRABOVAC; FOGER; BERNKOP-SCHNURCH, 2008).

Esses novos sistemas de liberação são concebidos para se atingir um efeito terapêutico prolongado, pois visam à liberação do fármaco de forma contínua em um determinado período de tempo após a administração de uma única dose do produto farmacêutico e à liberação do fármaco no local desejado e são chamados sistemas de liberação modificada (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000; LORDI, 2001; FUJITA et al., 2002). Assim, em comparação com os sistemas tradicionais, os novos sistemas de liberação de fármacos oferecem inúmeras vantagens, tais como: o aumento da eficácia, redução da toxicidade, maior adesão do paciente ao tratamento, entre outros (KUMAR, 2000; SATHYAN; CHANCELLOR; GUPTA, 2001; FATTAL et al., 2002; MALAEKEH-NIKOUEI et al., 2008; ZHANG et al., 2008).

Tais vantagens se devem ao fato de que os sistemas de liberação modificada são capazes de aumentar a absorção de princípios ativos, melhorar sua biodisponibilidade, proteger a mucosa gástrica contra agentes irritantes, além de proteger o princípio ativo da degradação em local ou momento indesejados. São exemplos de novos sistemas de liberação de fármacos as microemulsões, os lipossomas, as micropartículas e as nanopartículas (TORCHILIN, 2006; BATISTA; CARVALHO; MAGALHAES, 2007; CARUTHERS; WICKLINE; LANZA, 2007; KREUTER, 2007; OJEWOLE et al., 2008).

Os sistemas microparticulados permitem a vetorização de fármacos de interesse no local de ação desejado de acordo com características próprias dos polímeros utilizados na composição das micropartículas (TORCHILIN, 2006; BAJPAI et al., 2008).

Assim, sistemas de liberação cólon-específicos têm sido extensivamente estudados nas últimas duas décadas e têm atraído o interesse da indústria farmacêutica devido à capacidade de tratar doenças que atingem o cólon, incluindo colite ulcerativa, doença de Crohn e

carcinoma cólon-retal e, principalmente, devido à ineficiência dos sistemas terapêuticos tradicionais em controlar essas doenças que, segundo dados internacionais, atinge, em média, 1 a cada 1000 pessoas em países desenvolvidos, variando de acordo com raça e etnia, sendo afetados indivíduos de todas as idades, com predominância de jovens até os 30 anos, e homens e mulheres praticamente na mesma proporção (LOFTUS JR, 2004; VERNIER et al., 2005; BAUMGART; CARDING, 2007).

O cólon como local de ação oferece vantagens distintas em relação ao trato gastrointestinal, como pH próximo da neutralidade, tempo de trânsito longo e atividade enzimática reduzida (RUBINSTEIN, 1995). Entre os principais fármacos utilizados em sistemas cólon-específicos, incluem-se os antiinflamatórios e os quimioterápicos, que são usados para exibir uma ação local.

Atualmente, o processo de absorção pode ser controlado e modulado por sistemas especiais de liberação em nível de cólon. Os sistemas seletivos de liberação de fármacos nesta região tornaram-se possíveis graças ao desenvolvimento de novos polímeros para uso farmacêutico, possibilitando o desenvolvimento de diversos tipos de produtos com o propósito de liberar o fármaco especificamente no cólon (KHAN; PREBEG; KURJAKOVIC, 1999; LEOPOLD, 1999; SINHA; TREHAN, 2003; HAZNEDAR; DORTUNÇ, 2004).

Os vários mecanismos usados para liberar o fármaco no cólon incluem formação de pró-fármacos, sistemas tempo-dependentes, sistemas com polímeros pH-sensíveis, sistemas pressão-dependentes e o uso de polímeros biodegradáveis (RUBINSTEIN, 1995; LEOPOLD, 1999; YANG; CHU; FIX, 2002; CHOURASIA; JAIN, 2003; SINHA; TREHAN, 2003).

Os sistemas pH-dependentes exploram a característica que o trato gastrointestinal humano tem de aumentar o pH progressivamente do estômago (1,0 a 3,0) para o intestino delgado (pH entre 6,0 e 7,0) e o local de digestão, havendo um incremento para 8,0 na região distal do íleo e cólon (KHAN; PREBEG; KURJAKOVIC, 1999; HORTER; DRESSMAN, 2001; DRESSMAN et al., 2007). Os polímeros mais usados em tais sistemas são os copolímeros do ácido metacrílico – conhecidos comercialmente como Eudragit<sup>®</sup>, que, dependendo de sua composição, começam a dissolver-se em valores de pH entre 5,5 e 7,0 (CHOURASIA; JAIN, 2003).

No entanto, este tipo de sistema não tem uma boa especificidade colônica devido às variações nos valores do pH no trato gastrointestinal estarem sujeitas a variações individuais, da dieta, patologia, idade e sexo do indivíduo (RUBINSTEIN, 1995).

Eudragit<sup>®</sup> S-100 é um pó branco, com no mínimo 95% de polímero seco. É um produto aniônico da polimerização do ácido metacrílico e do metilmetacrilato. A proporção de

grupos carboxil livres para o éster é de aproximadamente 1:2. O Eudragit<sup>®</sup> S-100 é facilmente solúvel em condições de pH neutro para levemente alcalino.

Sistemas cólon-específicos induzidos pela microflora necessitam de polímeros com características especiais que permitam a sua degradação pelas enzimas oriundas das bactérias pertencentes à microflora natural do cólon. Xilana, quitosana, pectina, goma guar, amilose e alginato são exemplos de tais polímeros (CHOURASIA; JAIN, 2003).

A xilana é um polissacarídeo de grande abundância na natureza, constituindo 15 a 30% da parede celular de vegetais de grande porte, 7 a 10% de vegetais de pequeno porte e acima de 30% em plantas sazonais (DUARTE et al., 1999; EBRINGEROVA; HEINZE, 2000; GARCIA; GANTER; CARVALHO, 2000; COLLINS et al., 2002). É pouco solúvel em água e solúvel em soluções alcalinas e capaz de sofrer hidrólise enzimática, sendo convertida a xilose pelas xilanases produzidas por algumas espécies bacterianas existentes no organismo humano e localizadas em nível de cólon (DUARTE et al., 1999; COLLINS et al., 2002; NINAWA; KAPOOR; KUHAD, 2008).

Formas farmacêuticas de liberação colônica são de grande interesse para o tratamento paliativo e controle dos sintomas relacionados a doenças inflamatórias intestinais (DII), já que essas doenças não apresentam cura até o presente momento. Dentre os fármacos indicados para tais enfermidades, dependendo da fase da doença, estão os salicilatos, como mesalazina, sulfasalazina, olsalazina, e corticosteróides, como prednisona e budesonida, além de antibióticos e imunossupressores (KNUTSON; GREENBERG; CRONAU, 2003).

A mesalazina, também conhecida por mesalamina, é o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Ela é considerada uma molécula bastante eficiente no tratamento das DII. Embora apresente ação local, ela é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal superior (DHANESHWAR et al., 2007). Em consequência, sua absorção sistêmica leva a um aumento dos riscos de efeitos adversos, como toxicidade renal e pancreatite (SCHELLEKENS et al., 2007).

Dessa forma, o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas que possibilitem propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas adequadas para a administração e ação de fármacos que tratam as DII é de fundamental importância. Com esse intuito, o uso de um polímero natural biodegradável e de fácil obtenção e baixo custo, como a xilana, para a formulação dessas formas farmacêuticas é considerada bastante útil e promissora. Portanto, o objetivo geral deste trabalho consiste em produzir micropartículas poliméricas à base de xilana e Eudragit<sup>®</sup> S-100 visando ao desenvolvimento de um sistema multiparticulado para a liberação cólon-específica de fármacos.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

---

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Sistemas de liberação modificada

Nos últimos anos, a necessidade de administrar certos fármacos de forma eficaz, com reduzidos efeitos adversos e propriedades biofarmacêuticas e farmacocinéticas otimizadas tem impulsionado o interesse e o comprometimento da indústria farmacêutica em desenvolver novos sistemas terapêuticos (VERMA; GARG, 2001; ABDALLA; KLEIN; MÄDER, 2008; HOFFMAN, 2008). Em geral, esses novos sistemas de liberação são concebidos para se atingir um efeito terapêutico prolongado, pois visam à liberação do fármaco em local desejado e de forma contínua em um determinado período de tempo após a administração de uma única dose do produto farmacêutico (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000; LORDI, 2001). Quando comparados aos sistemas tradicionais, os sistemas de liberação modificada oferecem inúmeras vantagens, tais como: aumento da eficácia, redução da toxicidade, maior adesão do paciente ao tratamento, entre outros (KUMAR, 2000; SATHYAN; CHANCELLOR; GUPTA, 2001; FATTAL et al., 2002; VARDE; PACK, 2004).

A via oral é tradicionalmente considerada a via de administração mais conveniente para a administração de fármacos, sendo a mais aceita por grande maioria dos pacientes e correspondendo a 84% dos 50 produtos farmacêuticos mais vendidos nos mercados americano e europeu (SOUSA et al., 2008). No entanto, é uma das vias de administração mais complexas e que mais requerem atenção uma vez que há pouco controle sobre a liberação e absorção do fármaco no local desejado ou mesmo da sua integridade ao longo do trato gastrointestinal. Isso se deve ao fato de que uma vez administrado pela via oral, o fármaco está sujeito a diversas condições fisiológicas variáveis para cada organismo, como fluidos gástricos e/ou intestinais nos quais os fármacos são normalmente dissolvidos, tempo de esvaziamento gástrico, tempo de trânsito e motilidade intestinal. Existem alguns fatores que são de grande importância por serem capazes de modificar essas condições biológicas, como volume e consistência do bolo alimentar, tonicidade, condições fisiopatológicas, estado emotivo e atividade física (RUBINSTEIN, 1995; ZARONI, 2006; SOUSA et al., 2008).

Devido às já mencionadas adversidades inerentes à via oral, os novos sistemas de liberação de fármacos vêm sendo desenvolvidos. Para a administração de tais sistemas, a via oral foi a primeira rota utilizada e parece ser uma via ideal, pois os mesmos são capazes de aumentar a absorção de princípios ativos, melhorar sua biodisponibilidade, proteger a mucosa gástrica contra agentes irritantes, além de proteger o princípio ativo da degradação em local ou momento indesejados. Com tais objetivos, têm se desenvolvido diversos sistemas

terapêuticos que modulam a liberação de um fármaco, como microemulsões, lipossomas, dendrímeros, micropartículas e nanopartículas (TORCHILIN, 2006; BATISTA; CARVALHO; MAGALHAES, 2007; CARUTHERS; WICKLINE; LANZA, 2007; KREUTER, 2007; OJEWOLE et al., 2008; ZHANG et al., 2008).

Pela capacidade que os novos sistemas terapêuticos possuem de modular a liberação dos fármacos, são denominados, de forma geral, sistemas de liberação modificada. Recebem essa denominação os sistemas cuja liberação é determinada de acordo com objetivos ou conveniências que não são oferecidas pelos sistemas tradicionais de liberação, uma vez que estes últimos apresentam liberação imediata do fármaco logo após a administração da forma farmacêutica no organismo (SINGH; NAINI, 2002; BASIT et al., 2004; SOUSA et al., 2008). Por sua vez, os sistemas de liberação modificada objetivam quebrar os longos esquemas posológicos inerentes aos tratamentos com formas farmacêuticas convencionais, reduzindo efeitos colaterais e aumentando a resposta terapêutica das substâncias farmacologicamente ativas, garantindo um melhor gerenciamento na liberação do fármaco (OLIVEIRA; CAVALCANTI, 2007). Como consequência, o emprego desses sistemas garante uma maior adesão do paciente ao tratamento por ser mais conveniente e eficaz.

As formas farmacêuticas orais de liberação modificada podem apresentar particularmente outras denominações baseadas na velocidade e na frequência de liberação do fármaco. Dessa maneira, as formas farmacêuticas de liberação controlada são aquelas cujo fármaco é liberado lentamente e em quantidade constante por unidade de tempo. Já as formas farmacêuticas de liberação retardada promovem a liberação do fármaco em período de tempo bem definido após administração do medicamento, como os comprimidos ou cápsulas com revestimento entérico. Enquanto as formas de liberação repetida garantem uma dose inicial do fármaco liberada pela superfície do comprimido e uma segunda dose a partir do núcleo interno (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2000).

São potenciais candidatos para tais formas farmacêuticas os fármacos utilizados no tratamento de doenças crônicas e que possuem tempo de meia-vida curto, bom índice terapêutico, padrão de absorção uniforme no trato gastrointestinal, pequena dose unitária para manutenção do nível terapêutico e boa margem de segurança (SINGH; NAINI, 2002).



## 2.2. Sistemas microparticulados

Dentre esses novos sistemas terapêuticos, os sistemas microparticulados são aqueles compreendidos por partículas constituídas basicamente por um ou mais polímeros biocompatíveis ou biodegradáveis com diâmetro entre 1 e 1000 $\mu\text{m}$ , chamadas, de forma geral, micropartículas. Para a administração parenteral, o diâmetro das micropartículas deve ser inferior a 125 $\mu\text{m}$  a fim de permitir o uso de seringas com agulhas de diâmetros apropriados (KISSEL et al., 2006).

Mais especificamente, as micropartículas podem ser chamadas microcápsulas, quando são constituídas por um núcleo aquoso ou oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica; ou microesferas, que são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido (KUMAR, 2000). As microcápsulas podem ainda ser distintas entre polinucleares ou mononucleares, caso seu núcleo esteja ou não dividido no interior da partícula revestida. Enquanto as microesferas podem se apresentar homogêneas ou heterogêneas conforme a substância ativa esteja presente em seu interior, podendo estar em seu estado molecular, isto é, dissolvido, ou na forma de partículas (SILVA et al., 2003).

Para a obtenção de sistemas microparticulados, emprega-se a microencapsulação. Esse termo é utilizado para designar uma diversidade de tecnologias usadas para envolver sólidos, líquidos ou gases no interior de uma matriz ou cápsula polimérica (KISSEL et al., 2006). Existem diversos métodos de microencapsulação, como, por exemplo: coacervação, evaporação do solvente, reticulação polimérica interfacial, secagem por aspersão e extração com solventes emulsivos (LEVY; ANDRY, 1990; LEVY et al., 1991; GARCIA et al., 2001; KIM et al., 2001; BRANDAU, 2002; TEWA-TAGNE; BRIANÇON; FESSI, 2006).

A coacervação por separação de fases é o método de preparação mais utilizado, pois podem ser empregados vários tipos de polímeros (OLIVEIRA, 2006). Este método consiste em separar um sistema coloidal, que provém de duas fases líquidas, sob a forma de coágulos ou flocos (BAKAN, 2001; GARCIA et al., 2001; KIM et al., 2001). Há dois tipos de coacervação: a simples, na qual a separação de fases é induzida pela adição de um álcool ou sal, ou pela mudança de temperatura ou pH e que envolve a deposição de uma simples camada polimérica, e a coacervação complexa, em que um polímero de carga oposta à solução polimérica é adicionado levando à separação de fase por interação ânio-cátion (CONTI; GIUNCHEDI; CONTE, 1997; BAKAN, 2001; KISSEL et al., 2006).

Na técnica de evaporação do solvente, o polímero encontra-se dissolvido em um solvente volátil, o qual é imiscível na fase líquida do veículo de produção (CONTI; GIUNCHEDI; CONTE, 1997; FREITAS; MERKLE; GANDER, 2005). O material a ser encapsulado encontra-se disperso na solução do polímero de revestimento e, mediante agitação, o material de revestimento do núcleo é disperso no líquido de processamento para se obter a microcápsula do tamanho desejado. Essa mistura é, então, aquecida para se evaporar o solvente do sistema causando a precipitação do mesmo (KJELLQVIST, 1994; PIGNATELLO et al., 2002; STREUBEL; SIEPMANN; BODMEIER, 2002).

Por sua vez, a reticulação polimérica interfacial é um processo que ocorre em meio líquido, consistindo, basicamente, em duas etapas: a produção de uma emulsão e a reticulação do polímero. Utilizando-se dois líquidos imiscíveis, prepara-se uma emulsão, estando o polímero solubilizado em uma de suas fases. O tamanho das partículas dependerá diretamente do tamanho das gotículas da emulsão. Em seguida, ocorre a reticulação propriamente dita, a qual é induzida por um agente reticulante introduzido no sistema a fim de proporcionar a ligação entre as unidades poliméricas após a deposição do polímero na interface da gotícula, formando assim a microcápsula (LEVY; ANDRY, 1990; LEVY et al., 1991; PARIOT et al., 2000; PAYNE; MCGONIGLE et al., 2002; PAYNE; YASZEMSKI et al., 2002; HIRECH et al., 2003; DEVY et al., 2006).

A secagem por aspersão consiste na passagem da solução ou suspensão polimérica através de um orifício atomizador para a câmara de secagem, sob a forma de gotículas, em uma corrente de ar quente que promove a rápida secagem das gotículas e, conseqüentemente, a obtenção das micropartículas que são, então, separadas e recolhidas (TEWA-TAGNE; BRIANÇON; FESSI, 2006). A estrutura interna das micropartículas dependerá da solubilidade do fármaco na fase líquida levando a microsferas monolíticas com o fármaco dissolvido ou disperso na fase polimérica (KISSEL et al., 2006).

Dentre os diversos métodos de obtenção de micropartículas, a secagem por aspersão é a técnica mais prática e menos cara, sendo suas maiores vantagens: a) ser um processo em etapa única, b) apresentar facilidade em controlar condições de operação e c) haver a possibilidade de não utilizar solventes orgânicos durante o processo (RAFFIN et al., 2006). Tal método é tradicionalmente empregado pelas indústrias química, farmacêutica, alimentícia e bioquímica para a secagem de substâncias. São exemplos de sua aplicação o processamento do leite, materiais cerâmicos e vários reagentes químicos na forma de pó. A técnica da secagem por aspersão pode ser utilizada para encapsular substâncias lábeis como fragrâncias, óleos essenciais ou vitaminas (KISSEL et al., 2006).

Sistemas microparticulados vêm sendo utilizados de forma crescente com várias finalidades em diversas áreas, tais como indústria química e agroquímica, indústria têxtil e indústria gráfica, como carreadores de pigmentos, inseticidas, fragrâncias, óleos essenciais e tintas (BRANNONPEPPAS, 1995; FUNDUEANU et al., 2001; NELSON, 2002; HIRECH et al., 2003). No campo farmacêutico, os sistemas microparticulados têm encontrado uma ampla variedade de aplicações. Inicialmente, foram empregados para o uso externo através de cremes e linimentos, sendo posteriormente utilizados para a administração subcutânea e, em seguida, para a administração oral e intravenosa (WASHINGTON, 1996). As micropartículas permitem o transporte de fármacos por diversas vias de administração, tais como a via oral, parenteral, tópica, pulmonar, ocular ou transdérmica. Além de fármacos, células e macromoléculas como proteínas, antígenos e ácidos nucleicos também podem ser carreados no interior de micropartículas (GOUIN, 2004; DES RIEUX et al., 2006; GAN; WANG, 2007; PIERIGE et al., 2008). Tais carreadores coloidais ainda permitem a vetorização de fármacos e material genético e magnético até locais específicos.

Sistemas microparticulados podem também incrementar a solubilização, a dissolução e a biodisponibilidade de fármacos, permitir a administração de fármacos incompatíveis, auxiliar a dispersão de substâncias insolúveis em meios aquosos, além de mascarar certas características organolépticas como sabores e odores desagradáveis (AL-OMRAN et al., 2002). Podem ainda reduzir a volatilidade, possibilitar o manuseio de substâncias tóxicas, melhorar características de escoamento de pós, promover proteção contra agentes atmosféricos, como umidade, luz, calor, que causem oxidação e demais danos físico-químicos (SILVA et al., 2003).

Pela possibilidade de proteger fármacos da degradação em local indesejável, como no estômago, as micropartículas permitem que um fármaco que deve ser absorvido no intestino chegue intacto até esse local de ação, aumentando, portanto, a absorção e conseqüente biodisponibilidade de tal substância. Os sistemas microparticulados ainda permitem a liberação precisa de baixas doses de fármacos potentes e a produção de formas farmacêuticas de liberação modificada, em suas diversas particularidades (SILVA et al., 2003).

### 2.3. Sistemas de liberação cólon-específica

Sistemas microparticulados podem permitir a vetorização de fármacos de interesse no local de ação desejado de acordo com características próprias dos polímeros utilizados na composição das micropartículas (TORCHILIN, 2006), constituindo o que se chama de sistemas de liberação sítio-específica.

A vetorização de fármacos para o cólon vem se mostrando muito promissora não somente para o tratamento de doenças que afetam essa região do organismo como também para o transporte e liberação de peptídeos e proteínas. Por esses motivos, os sistemas de liberação cólon-específica têm sido extensivamente estudados nas últimas duas décadas (LORENZO-LAMOSIA et al., 1998; YANG; CHU; FIX, 2002; CHOURASIA; JAIN, 2003; FRIEND, 2005; FREIRE et al., 2006).

O cólon possui certas características bastante distintas do estômago e do intestino delgado e desenvolve basicamente três funções fisiológicas essenciais ao organismo: a reabsorção de água, a fermentação residual de carboidratos e o estoque e a propulsão do material fecal (RUBINSTEIN, 1995). Por muito tempo acreditou-se que o cólon era um local em que apenas essas funções eram realizadas. No entanto, atualmente já é considerado um local ativo de absorção de fármacos e substâncias lábeis, como proteínas e peptídeos, que facilmente sofrem degradação enzimática no intestino delgado. A absorção dessas substâncias no cólon é garantida pois este local oferece um ambiente menos hostil devido à menor diversidade de sua microflora normal, menor intensidade da atividade proteolítica (20 a 60 vezes menor que no intestino delgado) e ao pH próximo da neutralidade (FREIRE et al., 2006; SINHA et al., 2007). Além disso, a motilidade colônica é extremamente baixa e esse fato garante um tempo de residência bastante elevado, tornando sistemas de liberação prolongada muito úteis para essa região do trato intestinal. A quantidade de muco presente no ambiente colônico e sua baixa taxa de secreção também seriam vantajosas para esses sistemas de liberação devida à mucoadesão conferida. No entanto, há controvérsias sobre essa vantagem pois a espessura do muco pode funcionar como uma barreira à absorção pela mucosa colônica. Por outro lado, em certas enfermidades intestinais, a camada de muco na região colônica apresenta-se anormalmente fina (FREIRE et al., 2006; SINHA et al., 2007).

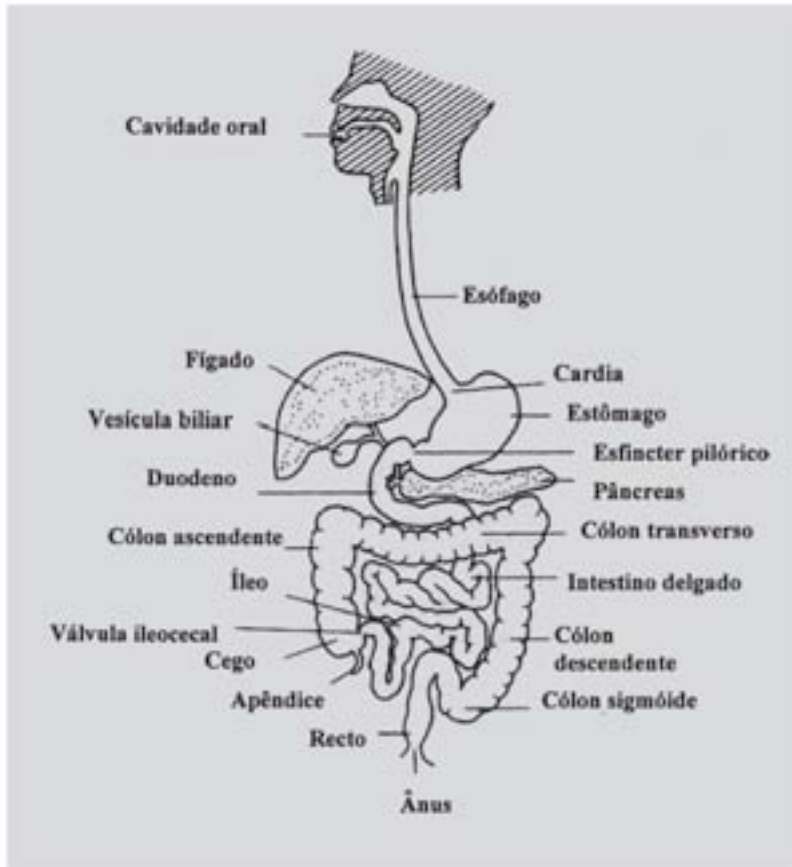
Os sistemas cólon-específicos também têm atraído o interesse da indústria farmacêutica devido à possibilidade de tratarem doenças como constipação, irritabilidade intestinal, colite ulcerativa, doença de Crohn e carcinoma cólon-retal e, principalmente, devido à ineficiência dos sistemas terapêuticos tradicionais em controlar essas doenças.

Segundo dados internacionais, as doenças inflamatórias intestinais (DII), termo que compreende, principalmente, doença de Crohn e retocolite ulcerativa, são um problema de saúde pública em muitos países e estudos relatam a incidência de 2,2 a 14,3 pessoas afetadas a cada 100.000 pessoas em países desenvolvidos, variando com a raça e etnia, sendo afetados indivíduos de todas as idades, com predominância de jovens até os 30 anos, acometendo homens e mulheres praticamente na mesma proporção (BIONDO-SIMÕES et al., 2003; LOFTUS JR, 2004; VERNIER et al., 2005; BAUMGART; CARDING, 2007).

Embora suas etiologias permaneçam mal definidas, sugere-se que as DII decorram de anormalidades imunológicas celulares, ou seja, da reatividade anormal dos linfócitos T da mucosa gastrintestinal a uma microflora normal não-patogênica, porém a patogênese permanece desconhecida. As DII caracterizam-se por inflamação intestinal crônica não-infecciosa e manifestam-se clinicamente por diarreia, dor abdominal, perda de peso e náuseas (BIONDO-SIMÕES et al., 2003). Como as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento das DII promovem remissão das crises, mas não a cura da doença, os objetivos da terapia farmacológica para as DII incluem melhorar a qualidade de vida dos pacientes afetados, reduzir o risco de complicações relacionadas às enfermidades referidas e evitar a necessidade de cirurgia no trato intestinal (BIONDO-SIMÕES et al., 2003; FEAGAN, 2003; DEWULF et al., 2006; LÓPEZ-SANROMÁN; BERMEJO, 2006).

Com tais objetivos, os sistemas seletivos de liberação de fármacos nesta região tornaram-se possíveis graças ao advento de novos polímeros para uso farmacêutico, possibilitando o desenvolvimento de diversos tipos de formas farmacêuticas e revestimentos com o propósito de liberar o fármaco especificamente no cólon (RUBINSTEIN, 1995; KHAN; PREBEG; KURJAKOVIC, 1999; LEOPOLD, 1999; VANDAMME et al., 2002; SINHA; TREHAN, 2003; HAZNEDAR; DORTUNÇ, 2004; RAFFIN et al., 2006; MLADENOVSKA; RAICKI et al., 2007).

Por causa da localização distal do cólon no trato gastrintestinal (FIG. 1), o sistema de liberação cólon-específico deve ser dotado de algumas particularidades, tais como: proteger o fármaco das condições fisiológicas adversas encontradas no estômago e prevenir a liberação do fármaco no trato gástrico superior.



**FIGURA 1** - Representação esquemática do trato gastrintestinal (FREIRE et al., 2006).

A flora bacteriana residente no cólon é capaz de fermentar alguns dissacarídeos não absorvíveis, oligossacarídeos e polissacarídeos. Os polímeros originários da parede celular de vegetais, como a celulose e a hemicelulose, são susceptíveis à fermentação pela presença de algumas enzimas glicosídicas produzidas pela microflora presente no cólon, como a xilanase, amilase, pectinase,  $\beta$ -xilanosidase,  $\beta$ -D-glucosidase e  $\beta$ -D-galactosidase (COLLINS et al., 2002; KABEL et al., 2002; SOUSA et al., 2008).

Para que o fármaco seja especificamente liberado no cólon e absorvido nessa região, a via de escolha pode ser a administração oral e as formas farmacêuticas devem ser formuladas levando em consideração os obstáculos do trato gastrintestinal. As várias estratégias desenvolvidas para atingir esse objetivo utilizam as características específicas desse órgão, isto é, pH, microflora, enzimas e tempo de trânsito. Contudo, esses parâmetros podem variar de um indivíduo para outro e, ainda, de acordo com condições patológicas e dieta (RUBINSTEIN, 1995; VANDAMME et al., 2002; ZARONI, 2006).

Desta forma, os vários sistemas de liberação cólon-específica incluem formação de pró-fármacos, sistemas tempo-dependentes, sistemas pH-dependentes, sistemas pressão-dependentes e o uso de polímeros biodegradáveis (RUBINSTEIN, 1995; YANG; CHU; FIX, 2002; CHOURASIA; JAIN, 2003; SINHA; TREHAN, 2003; DHANESHWAR et al., 2007; LIU et al., 2007). O QUADRO 1 apresenta um resumo dos mecanismos de atuação desses sistemas.

**QUADRO 1 - Resumo das estratégias e mecanismos de liberação cólon-específica**

<b>Estratégia para liberação cólon-específica</b>	<b>Mecanismo de liberação</b>
Pró-fármacos	Ligação no pró-fármaco que une o fármaco e o carreador é quebrada através de atividade enzimática e o princípio ativo de interesse é liberado (DHANESHWAR et al., 2007)
Sistemas tempo-dependentes	Sistema é desenvolvido para que a liberação do fármaco ocorra de acordo com o tempo de trânsito ao longo do trato gastrointestinal (MASTIHOLIMATH et al., 2007)
Sistemas pH-dependentes	Sistema utiliza um polímero ou uma combinação de polímeros cuja solubilidade depende do pH do meio em que se encontra (CHENG et al., 2004)
Sistemas pressão-dependentes	De acordo com a pressão osmótica ao longo do intestino, o sistema absorve água, intumescer e libera conteúdo do seu interior (LIU et al., 2007)
Polímeros biodegradáveis	Polímeros naturais ou sintéticos sofrem degradação através de enzimas produzidas pela microflora colônica e o princípio ativo presente na forma farmacêutica é liberado (SINHA; TREHAN, 2003; YANG, 2008)

Os sistemas pH-dependentes exploram a característica que o trato gastrointestinal humano tem de aumentar o pH progressivamente a partir do estômago, onde o valor de pH encontra-se entre 1,0 e 3,0, quando em jejum, e pode chegar a 7,0 após refeições. No intestino delgado, o pH apresenta-se entre 6,0 e 7,0, havendo um incremento para pH entre 7,0 e 8,0 na região distal do íleo e cólon (KHAN; PREBEG; KURJAKOVIC, 1999; HORTER; DRESSMAN, 2001; DRESSMAN et al., 2007). Portanto, os polímeros utilizados para esse

tipo de sistema devem ser gastrorresistentes e insolúveis para os valores de pH do estômago e da parte proximal do intestino delgado e serem capazes de se degradar no pH do cólon.

Os polímeros mais usados em sistemas pH-dependentes são os copolímeros do ácido metacrílico – conhecidos comercialmente como Eudragit<sup>®</sup> que, dependendo de sua composição, começam a dissolver-se em valores de pH entre 5,5 e 7,0 (CHOURASIA; JAIN, 2003). No entanto, esse tipo de sistema não tem uma boa especificidade colônica devido às variações nos valores do pH no trato gastrintestinal estarem sujeitas a variações individuais, da dieta, patologia, idade e sexo do indivíduo (RUBINSTEIN, 1995).

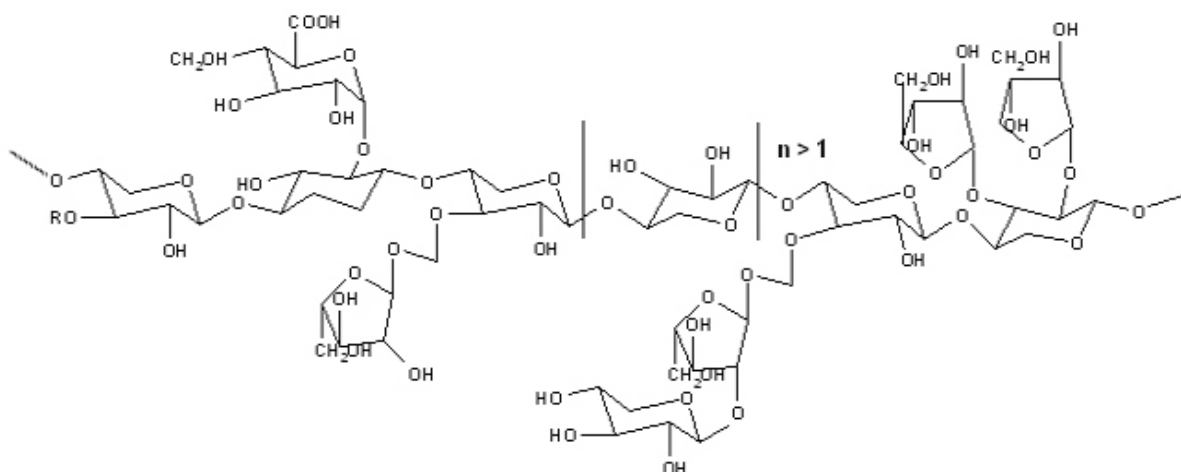
Por sua vez, os sistemas cólon-específicos induzidos pela microflora bacteriana baseiam-se na capacidade que a microflora colônica tem de produzir uma ampla variedade de enzimas, incluindo azoredutases, glicosidases, estearases, amidases e xilanases, que atuam na forma farmacêutica de modo a promover a liberação do fármaco nela contido (SINHA; TREHAN, 2003). Tais sistemas biodegradáveis formulados com polissacarídeos naturais estão sendo cada vez mais estudados e desenvolvidos. Esses sistemas permanecem intactos no estômago e intestino delgado e são degradados pelas enzimas produzidas por bactérias residentes no cólon. Os polissacarídeos são matérias-primas bastante adequadas para a produção de produtos farmacêuticos pois são de fácil aquisição, de fácil modificação química, estáveis, praticamente atóxicos e biodegradáveis (SINHA; TREHAN, 2003).

Sistemas cólon-específicos induzidos pela microflora necessitam de polímeros com características especiais que permitam a sua degradação pelas enzimas oriundas das bactérias pertencentes à microflora natural do cólon. Xilana, quitosana, pectina, goma guar, amilose e alginato são exemplos de tais polímeros (CHOURASIA; JAIN, 2003).



## 2.4. Xilana

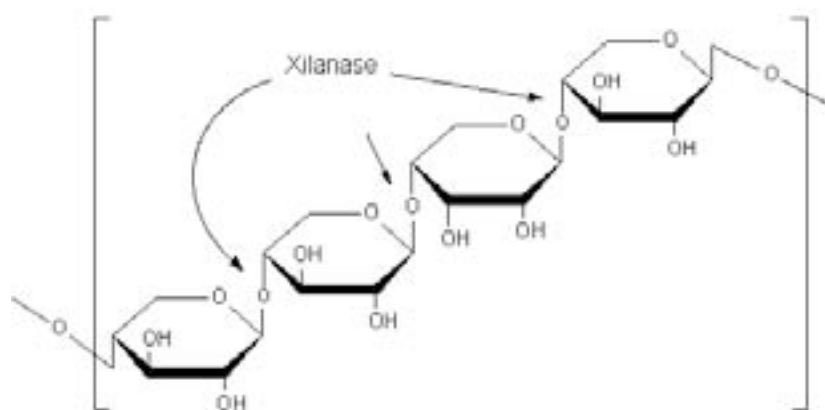
A xilana (FIG. 2) é um polissacarídeo encontrado em grande abundância no reino vegetal. Tal polímero é o maior componente da hemicelulose vegetal, constituindo de 15 a 30% da parede celular de vegetais de grande porte, 7 a 10% de vegetais de pequeno porte e acima de 30% em plantas sazonais (DUARTE et al., 1999; GARCIA; GANTER; CARVALHO, 2000; COLLINS et al., 2002; KABEL et al., 2002), sendo um produto importante da reciclagem de aproximadamente um terço da biomassa renovável disponível no planeta (HECK et al., 2006). Sua abundância na natureza é comparável a da celulose e a do amido. É encontrada em grande quantidade, especialmente em sabugos de milho, nas cascas dos grãos, como aveia, e nos caules dos cereais, como centeio, arroz e trigo (KAYSERILIOGLU et al., 2003).



**FIGURA 2** – Representação esquemática da xilana (KACURAKOVÁ et al., 2000).

A estrutura química desta hemicelulose é formada por unidades de xilose ligadas por pontes glicosídicas β (1→4) que formam um esqueleto mutável, pois grupos substituintes podem ser encontrados ligados à cadeia principal (HABIBI; VIGNON, 2005). Tais grupos substituintes variam de acordo com a fonte vegetal e a época de extração da xilana e podem ser resíduos de ácidos urônicos e seus derivados, L-arabinose e oligossacarídeos, localizados em diversos pontos na cadeia principal (EBRINGEROVA; HEINZE, 2000). Especificamente, a xilana presente em sabugos de milho tem em sua estrutura unidades de açúcares ligadas através de ligações β (1→4) à cadeia principal composta por xilose. Tais açúcares podem ser arabinose, arabinofuranosil, ácido 4-*O*-metilglicurônico, entre outros grupos substituintes acetil ou fenólicos (VAZQUEZ et al., 2006).

A xilana apresenta-se como uma substância pouco solúvel em água e solúvel em soluções alcalinas. Ao sofrer hidrólise enzimática através de xilanases produzidas exclusivamente por algumas espécies bacterianas existentes no organismo humano e localizadas no cólon, é convertida a xilose e outros subprodutos (FIG. 3) (DUARTE et al., 1999; COLLINS et al., 2002; KABEL et al., 2002; NINAWA; KAPOOR; KUHAD, 2008). Este fato caracteriza a possibilidade de a xilana ser uma matéria-prima adequada para a produção de produtos farmacêuticos visando à liberação cólon-específica.



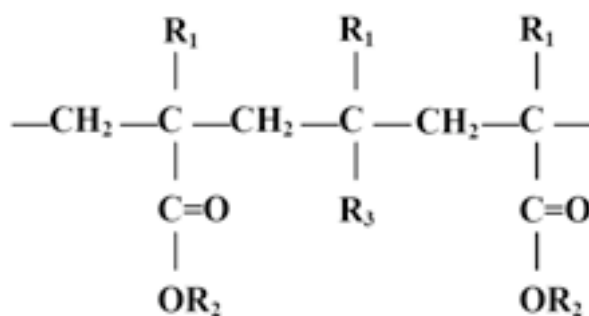
**FIGURA 3** – Representação esquemática da hidrólise enzimática sofrida pela cadeia principal da xilana.

Além disso, a xilana é um polímero natural que apresenta uma potencial aplicabilidade em diversos segmentos industriais como, por exemplo, na indústria de papéis, na indústria têxtil e na indústria de alimentos (AI, Z. et al., 2005). Na área médica, a xilana vem sendo descrita por produzir efeitos antiflogísticos, atividade imunológica, inibição do crescimento de sarcomas, além do papel como substrato no estudo de certas enzimas e formação de filmes (EBRINGEROVA; HROMADKOVA, 1999; KAYSERILIOGLU et al., 2003).

Na área da Tecnologia Farmacêutica no desenvolvimento de novos sistemas terapêuticos, sendo estruturalmente modificada a fim de ser utilizada como matéria-prima para o desenvolvimento de nanopartículas visando à liberação controlada de fármacos (HEINZE; PETZOLD; HORNIG, 2007). No campo da Farmacologia, estudos vêm investigando sua atividade na prevenção de úlceras estomacais, além de suas propriedades imunomoduladoras e antitussígenas (KARDOSOVÁ et al., 2002; CIPRIANI et al., 2008).

## 2.5. Eudragit® S-100

Entre os polímeros pH-dependentes mais comumente utilizados na indústria farmacêutica, estão os polímeros sintéticos derivados do ácido metacrílico, metilmetacrilato e etilacrilato denominados comercialmente como Eudragit® ou polimetacrilatos (CHOURASIA; JAIN, 2003). De forma geral, tais polímeros se dissolvem em meios com pH acima de 5,5 e têm sua solubilidade em água influenciada pela proporção entre grupos carboxila livres e grupos ésteres, sendo o pH do meio de dissolução o fator crítico para sua performance (CHOURASIA; JAIN, 2003). Existe uma diversidade de polimetacrilatos com variados tipos e diferentes características de solubilidade. Dentre os quais, destacam-se Eudragit® E, L, S, NE, RL e RS (FIG. 4).



- |   |                               |
|---|-------------------------------|
| $R_1: -CH_3, R_2: -CH_3$ e $R_3: -COOH$                       | (Eudragit® L e S)             |
| $R_1: -CH_3, R_2: -CH_2-CH_3$ e $R_3: -COOH$                  | (Eudragit® L100-55 e L30D-55) |
| $R_1: -CH_3, R_2: -CH_3$ e $R_3: -COOCH_3$                    | (Eudragit® NE 30D)            |
| $R_1: -CH_3, R_2: -CH_3$ e $R_3: -COOCH_2CH_2N^+(CH_3)_3Cl^-$ | (Eudragit® RL e RS)           |

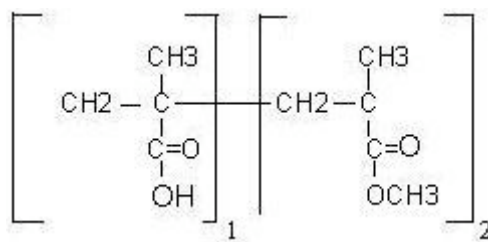
**FIGURA 4** – Representação esquemática da estrutura química dos vários tipos de Eudragit® (VANDAMME et al., 2002).

De acordo com a estrutura química e, conseqüentemente, a dissolução de cada tipo de Eudragit®, tais polímeros têm as mais diversas aplicações na indústria farmacêutica. Desta forma, o Eudragit® E se dissolve em meio cujo pH corresponde a até 5,0 e é empregado na formação de revestimentos para proteção contra umidade e mascaramento de sabor. O Eudragit® L sofre dissolução em meio onde o pH varia entre 5,5 e 6,0 e, portanto, é utilizado na formulação de revestimentos entéricos. Já os Eudragit® RS e RL são utilizados na formulação de produtos de liberação sustentada pois ambos são insolúveis mas pouco e altamente permeáveis à água, respectivamente.

Por sua vez, o Eudragit® S-100 (ES100) é um polímero sintético largamente utilizado na indústria farmacêutica na formulação de sistemas de liberação colônica por ter

características gastroresistentes, uma vez que o mesmo se dissolve facilmente em soluções aquosas com pH maior que 7,0, como o encontrado no ambiente colônico (RUBINSTEIN, 1995; RAFFIN et al., 2006).

O ES100 apresenta-se como um pó branco, com no mínimo 95% de polímero seco. Ele é um produto aniônico da polimerização do ácido metacrílico e do metilmetacrilato, sendo a proporção entre grupos carboxila livres e grupos ésteres de aproximadamente 1:2 (FIG. 5) (CHOURASIA; JAIN, 2003).



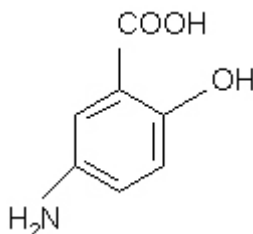
**FIGURA 5** - Estrutura química do Eudragit<sup>®</sup> S-100 (RUBINSTEIN, 1995).

Diversos sistemas de liberação cólon-específica empregando copolímeros metacrílicos têm sido descritos na literatura para a vetorização de fármacos, como insulina, prednisolona, quinolonas, ciclosporina e naproxeno (CHOURASIA; JAIN, 2003).

## 2.6. Mesalazina

Dentre os fármacos indicados para as DII, dependendo da fase da doença, estão os salicilatos, como mesalazina, sulfasalazina, olsalazina, e corticosteróides, como prednisona e budesonida, além de antibióticos e imunossupressores (KNUTSON; GREENBERG; CRONAU, 2003).

A mesalazina, também conhecida por mesalamina, é o ácido 5-aminosalicílico (5-ASA). Apresenta-se como um pó cristalino de coloração branca a rosácea, pouco solúvel em água fria, porém muito solúvel em água quente. A molécula do 5-ASA (FIG. 6) é anfotérica e sua solubilidade depende de valores de pH e pKa de grupos amino e carboxílico, sendo muito solúvel em pH acima de 5,5. Portanto, é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal superior (DHANESHWAR et al., 2007). No entanto, quando absorvida sistemicamente, leva à incidência de vários efeitos adversos, como toxicidade renal e pancreatite (SCHELLEKENS et al., 2007). Por este motivo, muita atenção vem sendo dada ao estudo e desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação local do 5-ASA a fim de minimizar efeitos indesejáveis decorrentes da absorção sistêmica (MOHAMAD; DASHEVSKY, 2006).



**FIGURA 6** – Estrutura química do 5-ASA (HANEY; DASH, 1997).

O 5-ASA é considerada uma molécula bastante eficiente no tratamento das DII (DHANESHWAR et al., 2007). Apesar de ainda não bem elucidado, acredita-se que o mecanismo de ação esteja relacionado à inibição da ativação do fator nuclear kB (NF-kB), que é um fator regulatório de transcrição central envolvido na iniciação e perpetuação de processos inflamatórios (MLADENOVSKA; RAICKI et al., 2007). Uma das mais fortes evidências da influência do NF-kB na incidência das DII é o fato de que tal fator transcricional encontra-se ativado em células epiteliais do cólon e macrófagos de pacientes afetados por tais enfermidades (ABBOUD et al., 2008).

O 5-ASA tem sido o antiinflamatório mais utilizado no tratamento da doença de Crohn e colite ulcerativa para induzir e manter a remissão de tais DII no seu estado leve a moderado,

sendo administrado quer na sua forma de pró-fármaco quer na forma ativa, incorporada em formulações de liberação controlada, enemas e supositórios (FREIRE et al., 2006). No entanto, o tratamento de doenças crônicas demanda o uso contínuo de medicamentos, sendo de extrema importância a adesão do paciente ao regime medicamentoso prescrito. Entre as variáveis responsáveis pela baixa adesão ao tratamento, encontram-se fatores relacionados ao grau de severidade da doença, questões pessoais como sexo, estado civil e motivação, além de inconveniência relacionada à frequência e à administração de formas farmacêuticas como os enemas e supositórios (DEWULF et al., 2006; LÓPEZ-SANROMÁN; BERMEJO, 2006).

O 5-ASA ainda tem sido utilizado por promover proteção contra o desenvolvimento de câncer colorretal em pacientes afetados por DII (MLADENOVSKA; RAICKI et al., 2007).

### **3. OBJETIVOS**

---

---

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Produzir micropartículas poliméricas à base de xilana e Eudragit<sup>®</sup> S-100 contendo 5-ASA visando ao desenvolvimento de um sistema multiparticulado de liberação cólon-específica de fármacos.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Extrair e caracterizar a xilana quanto a características físico-químicas, térmicas e propriedades reológicas;
- Produzir micropartículas à base de xilana e Eudragit<sup>®</sup> S-100 contendo 5-ASA, através da reticulação polimérica interfacial e da técnica de secagem por aspersão;
- Avaliar e caracterizar as micropartículas obtidas quanto ao rendimento, morfologia, granulometria e comportamento térmico;
- Avaliar a interação ocorrida entre os polímeros após o processo da reticulação interfacial e da secagem por aspersão através de espectroscopia na região do infravermelho e análises térmicas.



## **4. METODOLOGIA**

---

---

## 4. METODOLOGIA

### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 4.1. MATERIAIS

##### 4.1.1. Matérias-primas

- Xilana, LASID – Departamento de Farmácia – UFRN, Brasil;
- Eudragit<sup>®</sup> S-100 [poli(metacrilato de metil-*co*-ácido metacrílico)], Almapal, Brasil;
- Mesalazina (5-ASA), Galena, Brasil.

##### 4.1.2. Aparelhos e equipamentos

- Agitador magnético, Thermolyne, modelo S46415 – Estados Unidos;
- Agitador mecânico, IKA RW20DZM – Alemanha;
- Analisador térmico simultâneo TG/DTA, Shimadzu, modelo DTG-60 – Japão;
- Balança analítica, Marte, modelo AI – 200 C – Brasil;
- Calorímetro diferencial de varredura, Shimadzu, modelo DSC-60 – Japão;
- Centrífuga, Bio eng, BE-5100 – Brasil;
- Difrátômetro de raios-x, Shimadzu, modelo XRD-6000 – Japão;
- Espectrofotômetro de infravermelho, Thermo Nicolet Nexus 470 FT-IR – Estados Unidos;
- Analisador de partículas por difração *a laser*, Cilas Modelo 920L – França;
- Microscópio óptico, Zeiss, modelo Axioscope 50 – Alemanha;
- Microscópio óptico graduado, Leica mikroskopie, modelo 020507.010 – Portugal;
- Microscópio eletrônico de varredura, Phillips, modelo XL30 ESEM – Holanda;
- pHmetro, Corning, modelo pH 30 – Brasil;
- Pipetas automáticas P200, P1000, P5000, Pipetman Gilson – França;
- Termobalança, Shimadzu, modelo TGA-50 – Japão;
- Vórtex, Thermolyne, modelo M 16715 – Estados Unidos;
- Spray-dryer, Büchi, modelo 191 – Suíça.

##### 4.1.3. Solventes, reagentes e outros materiais

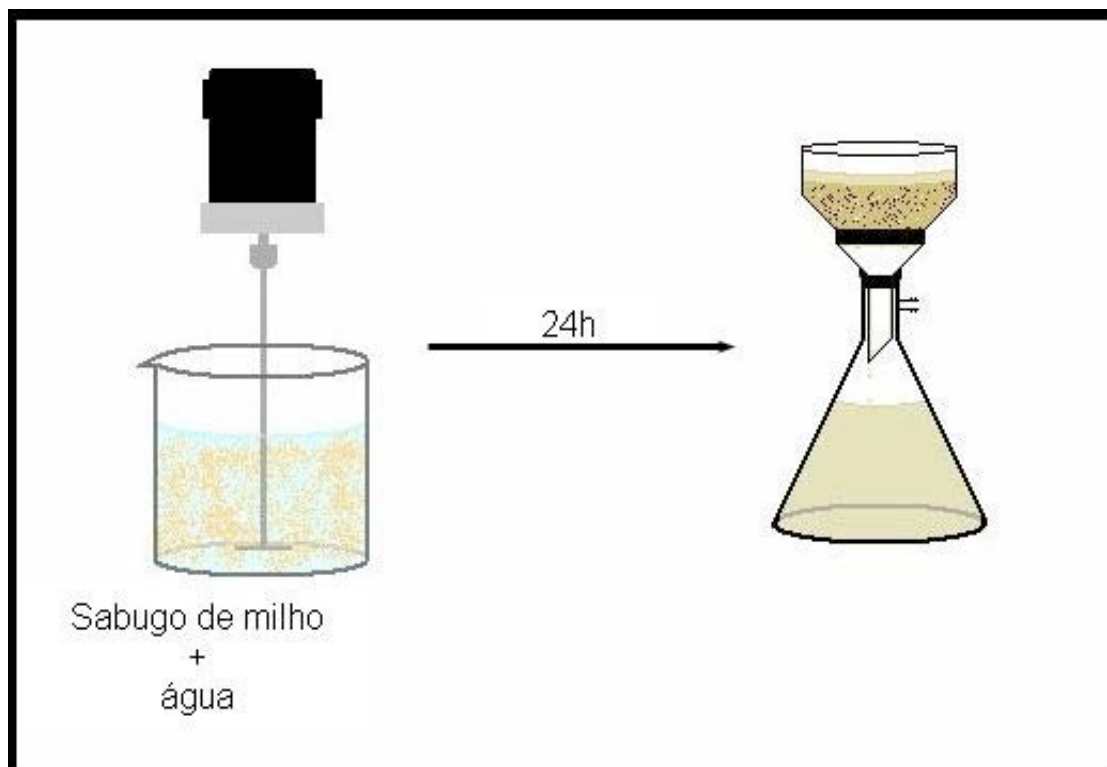
- Ácido acético, Q.E.E.L., São Paulo – Brasil;
- Ciclohexano, Vetec, Rio de Janeiro – Brasil;
- Cloridrato de tereftaloíla, Sigma-Aldrich – Alemanha;
- Clorofórmio P.A., Vetec, Rio de Janeiro – Brasil;
- Etanol, Vetec, Rio de Janeiro – Brasil;
- Hidróxido de sódio, Reagen, Rio de Janeiro – Brasil;

- Isopropanol P.A., Vetec, Rio de Janeiro – Brasil;
- Metanol P.A., Vetec, Rio de Janeiro – Brasil;
- Polissorbato 20, Vetec, Rio de Janeiro – Brasil;
- Polissorbato 80, Vetec, Rio de Janeiro – Brasil;
- Triestearato de sorbitano, Sigma, Alemanha;

## 4.2. MÉTODOS

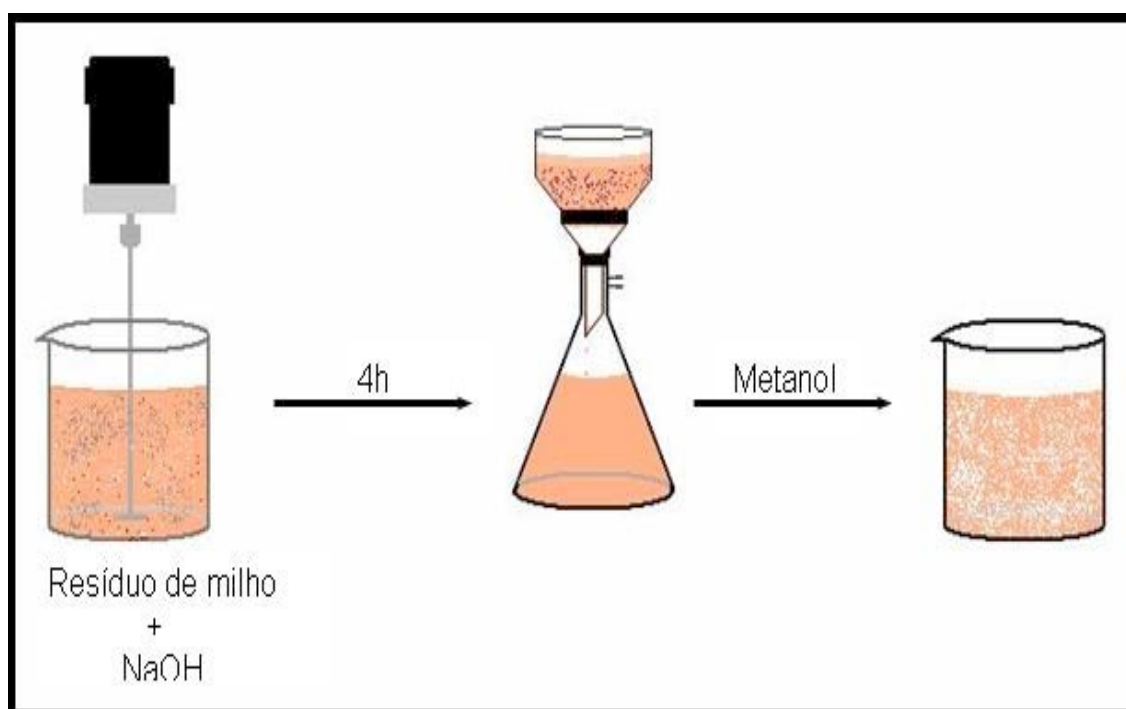
### 4.2.1. Extração da xilana

Para a extração da xilana, foi utilizada uma metodologia previamente descrita por Oliveira (2006) (Esquema 1). Inicialmente, sabugos de milho previamente secos ao sol foram triturados e, em seguida, tamisados para uniformização do tamanho das partículas através de tamis de malha 0,710mm. Após esta etapa, foi realizada a extração aquosa adicionando-se água destilada na proporção de 1L para cada 30g de sabugo de milho triturado e tamisado e mantendo-se o sistema protegido com filme plástico e sob agitação mecânica contínua por 24h (FIG. 7). Ao final deste processo, a mistura foi filtrada através de papel de filtro e o resíduo obtido (resíduo 1) foi levado à estufa, onde foi seco novamente.



**FIGURA 7** - Etapa aquosa da extração de xilana (NAGASHIMA JR, 2003).

O material seco, então, foi tratado com hipoclorito de sódio (NaClO) a 1,3% (v/v) na proporção de 200mL de NaClO contendo 5g de detergente neutro para cada 10g do resíduo 1. O meio foi mantido sob agitação mecânica por 1 hora e, ao final deste processo, o protocolo de filtração e secagem foi repetido. Em seguida, a massa do sabugo de milho seco foi pesada em balança analítica a fim de se determinar a quantidade do solvente a ser utilizado no tratamento com hidróxido de sódio (NaOH) 4% (v/v) na proporção de 1g do resíduo de sabugo para 10mL de NaOH. Esse tratamento foi realizado pelo período de 4 horas, mantendo-se agitação mecânica constante. Após filtração, o resíduo obtido foi desprezado e o filtrado foi submetido à neutralização com a adição de ácido acético glacial (CH<sub>3</sub>COOH), verificando-se o pH com o auxílio do pHmetro. Atingindo-se a neutralização, foi adicionado metanol P.A. na proporção 1:1,5 (v/v) da solução extrativa e metanol a fim de realizar a precipitação da xilana (FIG. 8).

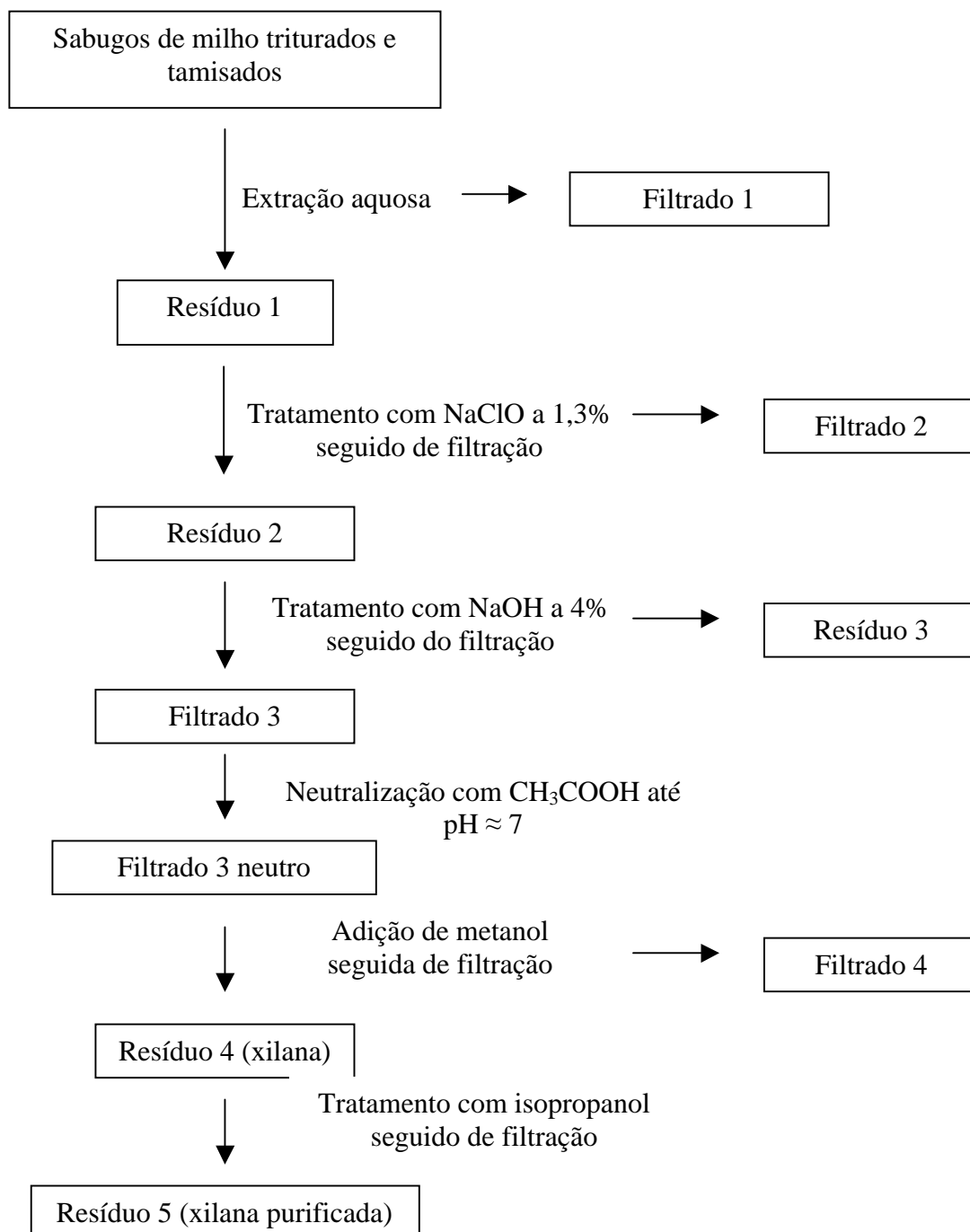


**FIGURA 8** - Etapa alcalina da extração de xilana e precipitação (NAGASHIMA JR, 2003).

Após a precipitação, a xilana foi lavada com metanol P.A. e filtrada com o auxílio de um funil sinterizado. A xilana depositada no funil foi transferida para um becker e agitada com metanol. Ao final, foi realizada uma última lavagem com isopropanol P.A. e a xilana, então, foi mantida em repouso por um período de 12 horas. Ao término deste período, a xilana foi filtrada novamente com o auxílio de um funil sinterizado e submetida ao processo de secagem em estufa a uma temperatura entre 55-60°C.

Por fim, o material obtido foi dividido em frações e colocado em gal, sendo pulverizado a cada 5 minutos. Ao final deste processo, a xilana foi acondicionada em um dessecador contendo sílica.

### MARCHA DE EXTRAÇÃO DA XILANA



**ESQUEMA 1** – Fluxograma do processo de extração da xilana (Adaptado de NAGASHIMA JR, 2003).



## 4.2.2. Caracterização da xilana

### 4.2.2.1. Rendimento

O rendimento determinado pesando-se o material inicial (sabugos de milho triturados e tamisados) e o resíduo correspondente à xilana purificada, seca e pulverizada, utilizando-se para isso uma balança analítica.

O rendimento da xilana foi calculado pela seguinte equação:

$$R(\%) = \frac{P_{\text{final}}}{P_{\text{inicial}}} \times 100, \quad \text{Eq. 1}$$

Onde: R(%) = Rendimento em percentual

$P_{\text{final}}$  = Peso final do polímero obtido

$P_{\text{inicial}}$  = Peso inicial do sabugo de milho triturado e tamisado.

### 4.2.2.2. Análise granulométrica

As micropartículas obtidas foram analisadas através de análise granulométrica por difração *a laser* com equipamento disponibilizado pelo Laboratório de Pesquisa em Petróleo (LAPET), da UFRN.

### 4.2.2.3. Espectroscopia na região do infravermelho

O espectro no infravermelho da xilana foi obtido com um espectrofotômetro Thermo Nicolet Nexus 470 FT-IR pela técnica de transmissão em pastilha de KBr, disponibilizado pelo Laboratório de Membranas e Colóides, localizado no Departamento de Química – UFRN.

### 4.2.2.4. Difractometria de raios-x

Os difratogramas foram obtidos em difratômetro da marca Shimadzu, modelo XRD-6000, disponibilizado pelo Núcleo de Estudos em Petróleo e Gás Natural – UFRN. Foi utilizada fonte de radiação Cu-K $\alpha$ , varredura angular 2 $\theta$  de 2°/min com intervalo de varredura entre 10 e 80°, nas seguintes condições: filtro de níquel, tubo com ânodo de cobre, voltagem de 30 kV e corrente de 30 mA.

#### 4.2.2.5. Análise térmica

##### 4.2.2.5.1. Termogravimetria

As curvas termogravimétricas (TG) foram obtidas utilizando-se termobalança da marca Shimadzu, modelo TGA-50, disponibilizada pelo Núcleo de Estudos em Petróleo e Gás Natural – UFRN. Foi empregada faixa de temperatura entre 25 °C e 600 °C, sob razão dinâmica de nitrogênio (50 mL/min), razão de aquecimento de 10 °C/min, utilizando cadinho de alumínio contendo aproximadamente 2,5 mg de xilana.

##### 4.2.2.5.2. Calorimetria exploratória diferencial

A curva de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi obtida na faixa de temperatura entre 25°C e 500°C, utilizando-se célula calorimétrica da marca Shimadzu, modelo DSC-60, disponibilizado pelo Laboratório de Desenvolvimento de Medicamentos – UFRN. Empregou-se atmosfera dinâmica de nitrogênio (50 mL/min), razão de aquecimento de 10°C/min e a amostra foi acondicionada em cápsula de alumínio parcialmente fechada.

#### 4.2.2.6. Propriedades reológicas

##### 4.2.2.6.1. Determinação da densidade bruta e de compactação

Amostras de 2g da xilana foram colocadas em proveta de 25 mL e realizou-se aferição do volume ocupado pelo pó ( $V_0$ ). A densidade de compactação foi estabelecida submetendo-se o pó acondicionado na proveta a 1250 quedas, utilizando um volúmetro de compactação, até que seu volume aparente sofresse uma diminuição inferior a 2%. As leituras dos volumes foram feitas antes do ensaio ( $V_0$ ) e ao fim de 10 ( $V_{10}$ ), 500 ( $V_{500}$ ) e 1250 ( $V_{1250}$ ) quedas.

$$db = \frac{m}{V_0} \quad \text{Eq. 2}$$

$$dc = \frac{m}{V_{1250}} \quad \text{Eq. 3}$$

Onde: m = Massa da amostra (g)



#### 4.2.2.6.2. Determinação do Fator de Hausner (HAUSNER, 1967)

O fator de Hausner foi estabelecido através do quociente entre as densidades de compactação e bruta do sistema particulado para vários ensaios com número de quedas diferente.

$$FH = \frac{dc}{db} \quad \text{Eq. 4}$$

Onde: FH = Fator de Hausner;

db = Densidade bruta (g/mL);

dc = Densidade de compactação (g/mL).

#### 4.2.2.6.3. Determinação do Índice de Compressibilidade (CARR, 1965)

A partir das densidades bruta e de compactação, foi determinado o índice de compressibilidade através da seguinte equação:

$$IC = \frac{dc - db}{db} \cdot 100, \quad \text{Eq. 5}$$

Onde: IC = Índice de Compressibilidade

dc = Densidade de compactação

db = Densidade bruta

#### 4.2.2.6.4. Determinação da Compactabilidade (GUYOT; ARNAUD; BECOURTS, 1995)

A compactabilidade foi calculada através da diferença entre os volumes após 10 e 500 quedas em volume de compactação, utilizando-se aproximadamente 10g. Os resultados foram extrapolados para massa de 100g, obtendo-se os volumes após 10 e 500 quedas e utilizados na seguinte equação:

$$C = V_{10} - V_{500}, \quad \text{Eq. 6}$$

Onde C = Índice de compactabilidade

$V_{10}$  = volume após 10 quedas

$V_{500}$  = volume após 500 quedas

#### 4.2.2.6.5. Ângulo de Repouso

O ângulo de repouso foi estabelecido após o escoamento de 9g do extrato seco através de funil com suporte, colocado a uma altura de 7cm, e duas réguas, uma, na posição vertical, junto ao suporte, e outra, que a cruzava, no diâmetro da base do cone formado pelo pó. Realizou-se o cálculo de acordo com a seguinte equação:

$$\operatorname{tg}\alpha = \frac{h}{r} \quad \text{Eq. 7}$$

Onde  $\operatorname{tg}\alpha$  = tangente do ângulo de repouso;

h = altura do cone formado (cm);

r = raio do cone (cm)

### 4.2.3. Preparação das micropartículas

#### 4.2.3.1. Reticulação polimérica interfacial (RPI)

Através de reticulação polimérica interfacial (RPI), foram produzidas microcápsulas de xilana sem 5-ASA e contendo tal fármaco. Inicialmente, foram dissolvidos 124mg de xilana em 10mL de uma solução de NaOH 0,6N, mediante agitação magnética. O 5-ASA foi acrescentada a 6mL da solução alcalina para solubilização. Em seguida, essa solução foi emulsificada com 30mL de clorofórmio:ciclohexano (1:4) contendo 5% (p/v) de triestearato de sorbitano em temperatura ambiente, sob agitação mecânica. Após a emulsificação, foi realizada a reticulação interfacial propriamente dita através da adição de 40mL de cloridrato de tereftaloíla a 5% sob agitação mecânica por 30 minutos a temperatura ambiente. Decorridos os 30 minutos, 30mL de ciclohexano foram adicionados ao sistema sob agitação mecânica a fim de finalizar a reticulação.

Em seguida, as microcápsulas formadas foram lavadas inicialmente com solução etanólica contendo Tween<sup>®</sup> 20 e 80 (1:1) (v/v) a 2%, posteriormente com etanol a 96°GL. Para finalizar o processo, foi utilizada água destilada (GARCIA et al., 2001).

#### 4.2.3.2. Revestimento das microcápsulas de xilana com Eudragit<sup>®</sup> S-100 através de secagem por aspersão

As microcápsulas obtidas por RPI foram dispersas em solução de NaOH 0,6N contendo Eudragit<sup>®</sup> S-100 na proporção de 1:1 e 1:3 (p/p) entre xilana e Eudragit (R1 e R2,

respectivamente). Em seguida, as dispersões foram aspergidas separadamente em *spray-dryer* de bancada, Büchi, modelo 191, com bico aspersor de 0,7 mm de diâmetro, nas seguintes condições: temperatura de entrada de 120°C, taxa de alimentação de 1,2 mL/min, aspiração de 85% e fluxo de ar de 500 L/h. Tais parâmetros foram avaliados anteriormente por Oliveira (2006), sendo demonstrados como valores ótimos para a secagem por aspersão envolvendo xilana e ES100 (OLIVEIRA, 2006).

A fim de se investigar a influência do solvente utilizado para o líquido de aspersão, foram empregadas uma solução de NaOH 0,6N e uma solução de tampão-fosfato pH 7,4. Dessa forma, separadamente, microcápsulas de xilana contendo 5-ASA e produzidas por RPI também foram aspergidas e revestidas com ES100 na proporção polimérica de 1:3 (p/p) dispersas em solução de tampão-fosfato pH 7,4 (R3), empregando-se as mesmas condições de secagem descritas anteriormente.

#### 4.2.3.3. Secagem por aspersão

Foram produzidas micropartículas à base de xilana e ES100 diretamente pelo método da secagem por aspersão utilizando-se *spray-dryer* de bancada, Büchi, modelo 191, disponibilizado pelo Laboratório de Fitoterápicos – UFRN. Foram preparadas 5 formulações diferentes, variando-se a composição e quantidades dos polímeros (QUADRO 2). Em todas as formulações, os polímeros foram solubilizados em uma solução de NaOH 0,6N à qual, em seguida, foram adicionados 15 mg de 5-ASA. O sistema foi mantido sob agitação magnética durante a aspersão. Todas as formulações foram preparadas em triplicata. As condições de aspersão no *spray-dryer* foram as mesmas utilizadas para o revestimento das microcápsulas.

Outras cinco formulações com composição e quantidades de xilana, ES100 e 5-ASA descritas no QUADRO 2 foram produzidas, solubilizando-se os polímeros em solução de tampão-fosfato pH 7,4 e empregando-se as mesmas condições de aspersão já descritas.

**QUADRO 2 - Composição quali-quantitativa das micropartículas à base de xilana e ES100 contendo 15 mg de 5-ASA preparadas pelo método da secagem por aspersão**

<b>Formulação</b>	<b>Xilana (mg)</b>	<b>ES100 (mg)</b>	<b>Solução de NaOH 0,6N (mL)</b>	<b>Solução de tampão-fosfato pH 7,4 (mL)</b>
<b>F1</b>	150	-	40	-
<b>F2</b>	150	150	80	-
<b>F3</b>	150	450	160	-
<b>F4</b>	450	150	160	-
<b>F5</b>	-	150	40	-
<b>F6</b>	150	-	-	40
<b>F7</b>	150	150	-	80
<b>F8</b>	150	450	-	160
<b>F9</b>	450	150	-	160
<b>F10</b>	-	150	-	40

O QUADRO 3 resume as demais formulações produzidas e avaliadas nesse trabalho.

**QUADRO 3 - Composição quali-quantitativa das micropartículas à base de xilana e ES100 contendo 15 mg de 5-ASA preparadas por reticulação polimérica interfacial e revestidas com ES100 através do método da secagem por aspersão**

<b>Formulação</b>	<b>Xilana (mg)</b>	<b>ES100 (mg)</b>	<b>Solução de NaOH 0,6N (mL)</b>	<b>Solução de tampão-fosfato pH 7,4 (mL)</b>
<b>R1</b>	74,4	74,4	40	-
<b>R2</b>	74,4	223,2	100	-
<b>R3</b>	74,4	223,2	-	100

#### 4.2.4. Caracterização das micropartículas

##### 4.2.4.1. Rendimento

O rendimento foi calculado somando-se todas as massas das matérias-primas utilizadas em cada formulação, excluindo-se a água, e dividindo-se esse valor pelo valor da massa obtida após a aspersão, pela seguinte equação:

$$R(\%) = \frac{P_{\text{final}}}{P_{\text{inicial}}} \times 100, \quad \text{Eq. 8}$$

Onde: R(%) = Rendimento em percentual

$P_{\text{final}}$  = Peso final do pó obtido após secagem por aspersão

$P_{\text{inicial}}$  = Peso inicial das matérias-primas utilizadas em cada formulação.

#### 4.2.4.2. Avaliação morfológica

Morfologia e homogeneidade das micropartículas foram observadas através de microscopia óptica e eletrônica de varredura.

#### 4.2.4.3. Análise granulométrica

Em microscópio óptico, foram analisadas amostras de 500 micropartículas de cada formulação, em triplicata, a fim de se chegar ao tamanho médio das mesmas. As análises foram realizadas em microscópio com escala graduada de acordo com o diâmetro de Feret, o qual considera como diâmetro da partícula a distância entre tangentes paralelas à área projetada pela partícula (PONS et al., 2002).

#### 4.2.4.4. Espectroscopia na região do infravermelho

A fim de verificar e investigar a forma de associação entre os polímeros nas micropartículas após a secagem por aspersão, foram realizadas análises em espectrofotômetro de infravermelho de amostras dos polímeros empregados, da mistura física deles, além das formulações submetidas à secagem por aspersão. A partir das bandas evidenciadas nos espectros obtidos, ligações químicas entre os polímeros foram identificadas e a interação entre esses materiais pôde ser estudada.

Detalhadamente, foram analisadas amostras de: a) xilana; b) ES100; c) mistura física de xilana e ES100 (MF); d) micropartículas de xilana produzidas por RPI e secas em *spray-dryer* (MRPI); e) micropartículas de xilana e ES100 produzidas por secagem por aspersão (F3

e F8) e f) micropartículas produzidas por RPI e revestidas com ES100 em *spray-dryer* (R2 e R3).

#### 4.2.4.5. Análise termogravimétrica

A análise termogravimétrica foi realizada com o objetivo de determinar a ocorrência de possíveis interações físico-químicas entre o fármaco e o polímero ou de determinar possíveis alterações físico-químicas dos componentes das micropartículas durante os processos de microencapsulação, indicando qualquer incompatibilidade entre esses componentes, além da estabilidade térmica de cada formulação.

Para isso, foram obtidas as curvas termoanalíticas (TG/DTG e DTA) dos componentes puros (xilana e ES100, separadamente e em mistura física, e 5-ASA), das microcápsulas obtidas por RPI, das microcápsulas obtidas por RPI e revestidas por ES100 em *spray-dryer* e das micropartículas produzidas diretamente em *spray-dryer*, todas elas contendo 15 mg de 5-ASA.

#### 4.2.4.6. Difractometria de raios-x

A fim de avaliar a influência da secagem por aspersão na estrutura física dos sistemas microparticulados, foi realizada a análise por difratometria de raios-x (DRX) da xilana, do ES100 e dos sistemas microparticulados constituídos de micropartículas produzidas por RPI contendo 5-ASA e revestidas com ES100 em *spray-dryer* (R2), micropartículas de xilana contendo 5-ASA e produzidas diretamente em *spray-dryer* (F6), micropartículas de xilana e ES100 contendo 5-ASA e produzidas diretamente no *spray-dryer* (F8). Os difratogramas foram obtidos em difratômetro da marca Shimadzu, modelo XRD-6000, disponibilizado pelo Núcleo de Estudos em Petróleo e Gás Natural – UFRN. Foi utilizada fonte de radiação  $\text{Cu-K}\alpha$ , varredura angular  $2\theta$  de  $2^\circ/\text{min}$  com intervalo de varredura entre  $10$  e  $80^\circ$ , nas seguintes condições: filtro de níquel, tubo com ânodo de cobre, voltagem de 30 kV e corrente de 30 mA.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

---

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1. Extração da xilana

A extração da xilana foi realizada de acordo com o processo extrativo descrito por Nagashima Jr. (2003). O processo apresentou uma boa reprodutibilidade, com rendimento de  $11 \pm 4\%$  (p/p) ( $n = 3$ ), um pouco maior que o rendimento obtido pelo referido trabalho provavelmente devido a alterações na composição da parede vegetal dos sabugos de milho decorrentes de diferenças de solo e estações do ano em que a colheita dos mesmos foi realizada. Além disso, o maior rendimento pode ter sido resultado da padronização no método extrativo proposto por Oliveira (2006).

O material obtido apresentou-se como um pó bastante fino, com uma coloração opaca levemente amarelada (FIG. 9).



**FIGURA 9** - Amostra de xilana após extração a partir de sabugos de milho.

A análise granulométrica por difração a *laser* do pó da xilana revelou um tamanho médio das partículas de  $30,53 \pm 1,5 \mu\text{m}$ , sendo 90%, 50%, e 10% da amostra correspondentes a partículas com diâmetro médio menor que  $65,39 \pm 1,76$ ,  $23,34 \pm 1,2$ , e  $7,68 \pm 0,54 \mu\text{m}$ , respectivamente (ANEXO 1).

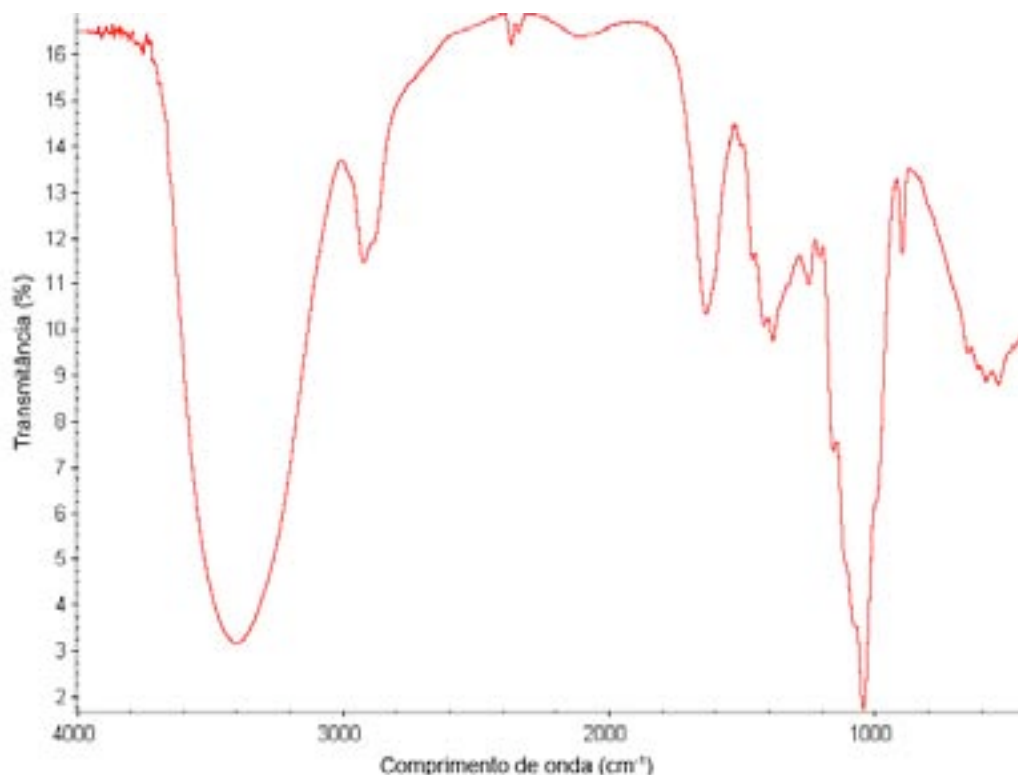


## 5.2. Caracterização da xilana

### 5.2.1. Espectroscopia na região do infravermelho

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho tem sido uma das técnicas mais utilizadas na identificação de substâncias desconhecidas. O espectro de infravermelho é característico da molécula como um todo, no entanto, certos grupos de átomos dão origem a bandas que ocorrem mais ou menos na mesma frequência, o que possibilita a elucidação da estrutura da molécula. A técnica também é comumente usada devido à sua simplicidade e praticidade (ZARONI, 2006).

A caracterização da amostra de xilana foi realizada a partir da correspondência das bandas assinaladas com os valores encontrados na literatura (KACURAKOVÁ et al., 1998; KACURAKOVÁ et al., 1999; KACURAKOVÁ et al., 2000; PANDEY; PITMAN, 2003; CAO; TAN, 2004; SUN et al., 2004; ROBERT et al., 2005; SUN et al., 2005; OLIVEIRA, 2006; XU et al., 2006). A FIG. 10 mostra o espectro de infravermelho para a xilana, obtido pela técnica de transmissão em pastilha de KBr. Suas respectivas atribuições encontram-se no QUADRO 4.



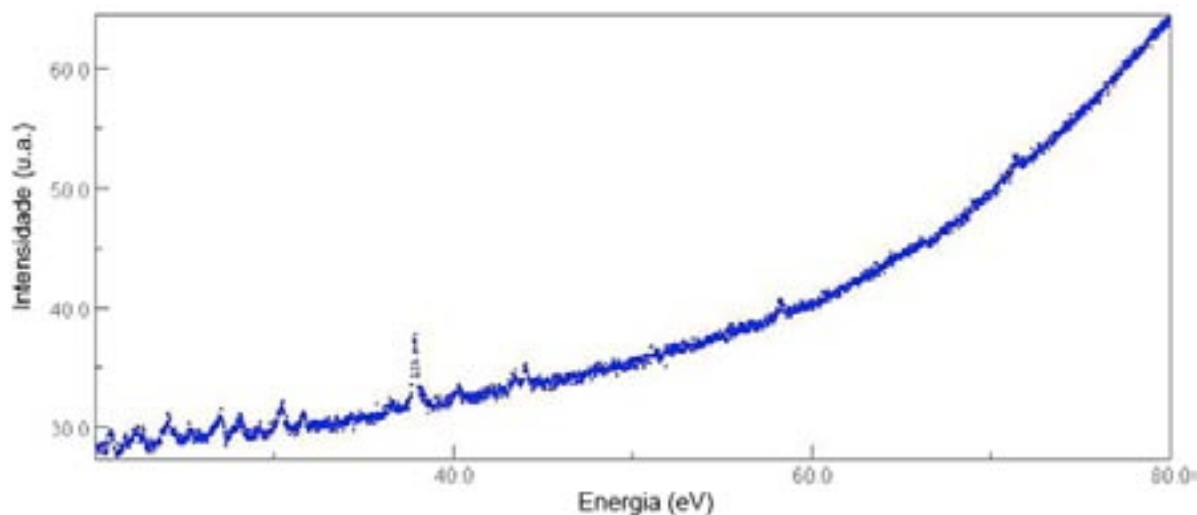
**FIGURA 10** - Espectro na região do infravermelho da xilana em pastilha de KBr.

De forma detalhada, foi possível observar as duas principais bandas de absorção em  $3405\text{cm}^{-1}$  e  $1160\text{cm}^{-1}$  no espectro da xilana. A primeira é atribuída à deformação axial do grupo O-H associado a outros grupos polares ligados através de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares (SUN et al., 2004), enquanto a segunda banda se deve à deformação axial C-C e deformação axial C-O-C e é típica de celuloses e hemiceluloses (KACURAKOVÁ et al., 2000; CAO; TAN, 2004; ROBERT et al., 2005). Além disso, foi detectado um pico na região próxima a  $1375\text{cm}^{-1}$  correspondente à deformação angular C-H presente na estrutura química de celuloses e hemiceluloses (PANDEY; PITMAN, 2003). Foi também observado um pico de absorção em  $895\text{cm}^{-1}$  que é característico de ligações  $\beta$ -glicosídicas entre unidades de açúcares (ROBERT et al., 2005; SUN et al., 2005), especialmente de hemiceluloses (CAO; TAN, 2004).

### 5.2.2. Difractometria de raios-x

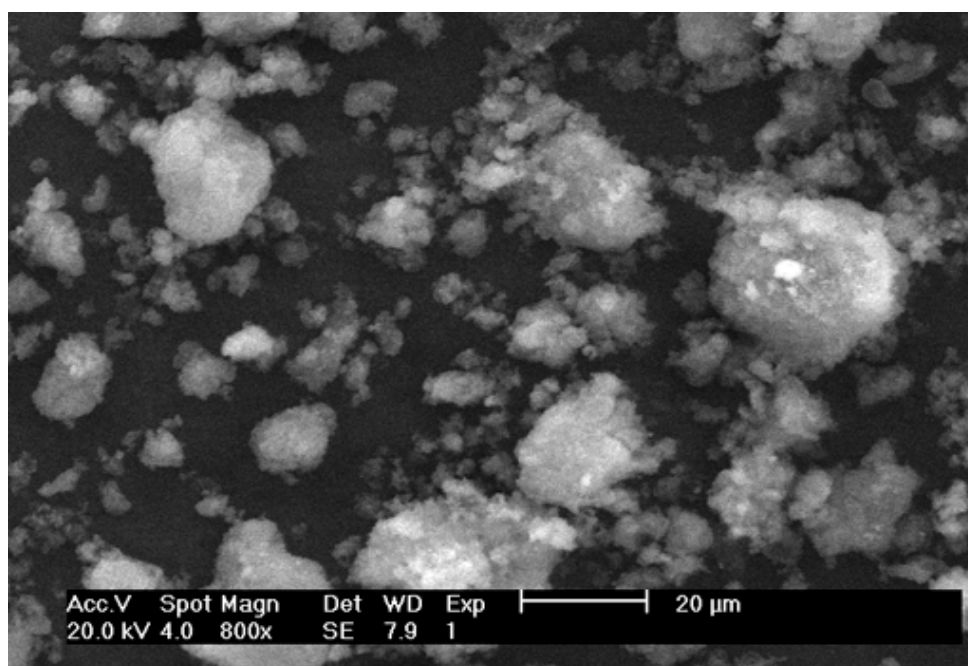
A difratometria de raios-x é uma técnica largamente utilizada na caracterização da estrutura de materiais e identifica a interação entre o feixe de raios-x incidente e os elétrons dos átomos componentes da amostra analisada através da detecção dos fótons difratados. Apesar de ser uma técnica de caracterização estrutural baseada no caráter cristalino dos materiais e na sua propriedade de difratar de forma específica os feixes de raios-x incidentes, a difratometria de raios-x permite a determinação do grau de cristalinidade residual que possa existir na estrutura de determinados materiais amorfos (YU, 2001). Por sua vez, considerações entre o grau de cristalinidade de produtos farmacêuticos são de grande importância em relação ao processo de absorção. Sólidos amorfos são, geralmente, absorvidos mais rapidamente que sólidos no estado cristalino (STULZER et al., 2007).

De acordo com o difratograma obtido para a xilana (FIG. 11), a predominância de halos amorfos e presença de poucos picos são indicativos de que o material possui comportamento amorfo com leve grau de cristalinidade. Isto se deve ao fato de que os polímeros dificilmente formam cristais perfeitos devido à baixa probabilidade de ocorrer arranjo entre suas cadeias de uma forma regular, especialmente em massas moleculares elevadas (FLORENCE; ATTWOOD, 2003a).



**FIGURA 11** – Difratoograma de raios-x da xilana.

Na Figura 12 observa-se uma fotomicrografia de varredura da xilana.



**FIGURA 12** – Fotomicrografia de varredura da xilana em aumento de 800 vezes.

### 5.2.3. Análise térmica

A partir da curva termogravimétrica (TG) da xilana (FIG. 13) pode-se observar um evento endotérmico relacionado à evaporação de água entre 85°C e 105°C, havendo uma perda de massa de aproximadamente 10%. Um segundo evento pode ser observado na faixa de temperatura entre 200°C e 300°C, havendo perda de massa de aproximadamente 90%. Tal

evento é corroborado com a curva DSC representada na Figura 14 e caracteriza-se como exotérmico, iniciando-se a 281,0°C e terminando a 303,4°C, com temperatura de pico de 293,4°C. Essa perda de massa possivelmente se deve à decomposição exotérmica do polímero.

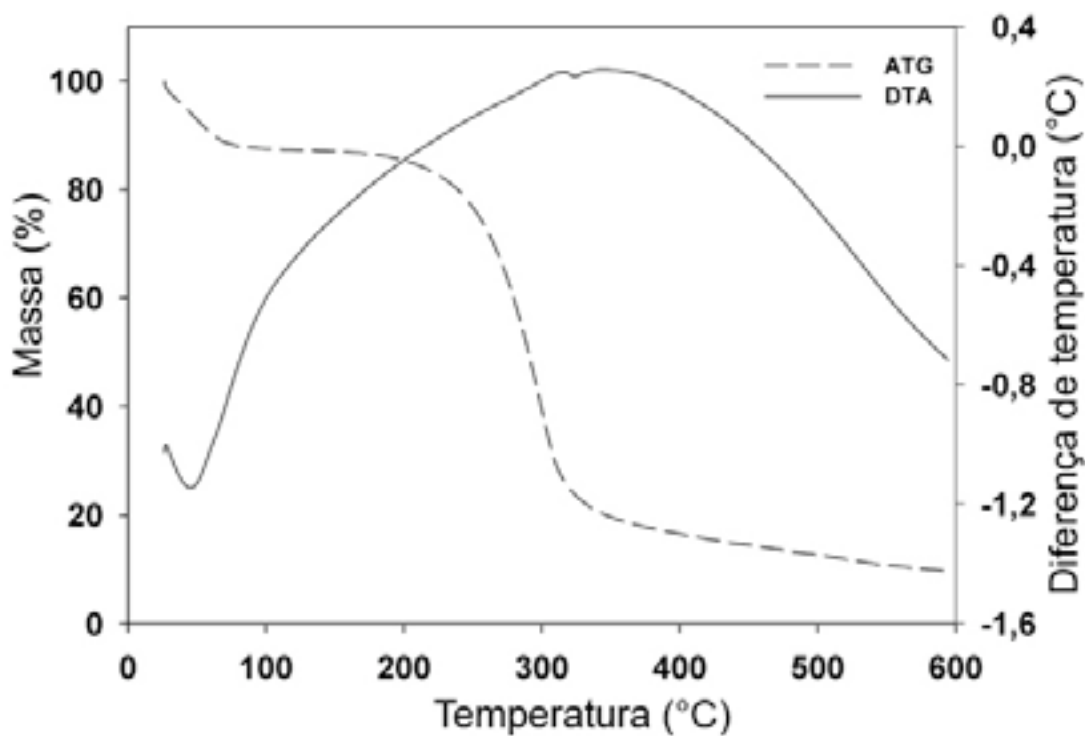


FIGURA 13 – Curva TG da xilana.

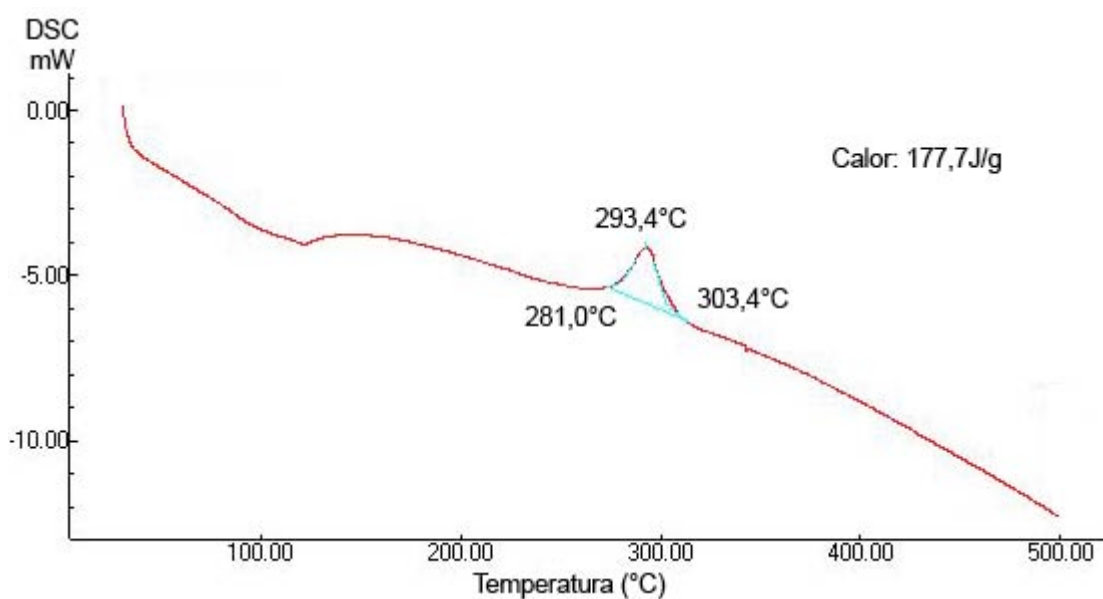


FIGURA 14 – Curva DSC da xilana.

#### 5.2.4. Propriedades reológicas

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos a partir da avaliação das propriedades reológicas da amostra de pó da xilana extraída de sabugos de milho.

**TABELA 1**  
**Propriedades reológicas da amostra de xilana em pó**

<b>PROPRIEDADES</b>	<b>VALOR MÉDIO ± DP</b>
<b>Densidade aparente (g/cm<sup>3</sup>)</b>	0,1336 ± 0,0029
<b>Densidade de compactação (g/cm<sup>3</sup>)</b>	0,2256 ± 0,0059
<b>Índice de compressibilidade (%)</b>	40,77 ± 0,0014
<b>Índice de compactabilidade (mL)</b>	32,6 ± 0,1
<b>Fator de Hausner</b>	1,68 ± 0,01
<b>Ângulo de repouso (°)</b>	40,70 ± 3,23

DP = Desvio padrão da média (n=3)

##### 5.2.4.1. Determinação da densidade bruta e de compactação

A densidade bruta é uma característica do pó e não das partículas individuais que o compõem. Tal característica depende da forma como as partículas estão empacotadas, bem como da porosidade do leito de pó. A determinação da densidade de compactação é feita quando o pó atinge um estado de maior equilíbrio, ou seja, um arranjo de empacotamento invariável (AULTON, 2005).

O ANEXO 3 apresenta os valores obtidos para a posterior determinação das densidades bruta e de compactação.

De acordo com esses valores, foram calculados o volume bruto e de compactação médios da xilana como sendo 14,97mL e 8,87mL, respectivamente. Em seguida, a partir de tais valores foram calculadas a densidade bruta e de compactação do material polimérico, seguindo as Eq. 2 e 3. Desta forma, a média das densidades bruta e de compactação foram 0,1336 g/ml e 0,2256 g/ml, respectivamente.

##### 5.2.4.2. Determinação do Fator de Hausner

O fator de Hausner (FH) está relacionado ao atrito entre as partículas e, como tal, pode ser utilizado para prever as propriedades de fluxo do sistema particulado. Segundo Hausner (1967), pós cujo atrito entre as partículas é escasso apresentam valores de FH de até 1,2; enquanto pós de maior coesividade e, portanto, de fluxo restrito, apresentam valores de FH superiores a 1,6. Tal fator é calculado a partir da razão  $d_c/d_b$  (AULTON, 2005).

Desta forma, o FH médio determinado para o pó de xilana, de acordo com a Eq. 4, foi de 1,68, o que caracteriza-o como um pó com dificuldade ao fluxo.

#### 5.2.4.3. Determinação do Índice de Compressibilidade

Segundo Carr (1965), valores baixos de Índice de Compressibilidade (IC), assim como o FH, caracterizam pós com maior capacidade de empacotamento. Este índice também é considerado um método indireto para mensuração de um pó a partir das densidades brutas (AULTON, 2005). Portanto, de acordo com a Eq. 5, o valor médio de IC observado neste estudo foi de 40,77%, demonstrando que o material polimérico apresenta baixa propensão à fluidez, além de apresentar má compressibilidade, pois, em regra, os materiais cujo IC seja inferior a 15%, apresentam boas características de compressão, ao contrário dos produtos cujo IC é superior a 25%. O QUADRO 4 apresenta detalhes sobre IC.

**QUADRO 4 - Relação entre o IC e as propriedades de fluidez de pós**

<b>Índice de Compressibilidade (%)</b>	<b>Fluxo</b>
5-11	Excelente
12-17	Bom
18-22	Satisfatório
23-32	Pobre
33-39	Muito pobre
>40	Extremamente pobre

Fonte: ZARONI, 2006.

#### 5.2.4.4. Determinação da Compactabilidade

A determinação da compactabilidade é um ensaio realizado quando o pó ainda não encontrou estabilidade de empacotamento, representando a capacidade de movimentação do mesmo e, portanto, quanto maior o seu valor, ou seja, maior a diferença entre  $V_{10}$  e  $V_{500}$  maior será o fluxo e rearranjo particular (GUYOT; ARNAUD; BECOURTS, 1995). Este ensaio também caracteriza o comportamento do pó, quando em estado frouxo durante a compressão.

Valores superiores a 20mL podem indicar problemas durante a compressão e risco de clivagem das partículas. Isto significa que qualquer movimentação provocará alteração do volume do pó, que consiste em uma condição indesejável durante o enchimento da câmara de compressão.

Extrapolando os valores para 100g, obtém-se o volume em mL. Dessa forma, de acordo com a Eq. 6, o valor médio da compactabilidade da xilana foi de 32,6 mL. Tal valor caracteriza o pó como um material de difícil compactação.

#### 5.2.4.5. Ângulo de Repouso

Embora as determinações do FH e IC tenham sido amplamente utilizadas para avaliação preliminar da fluidez de sistemas particulados, pelo fato de representarem medidas indiretas, o emprego de outros métodos é freqüentemente observado na literatura. Tais métodos são conhecidos como determinações dinâmicas da fluidez e buscam maior fidelidade entre os resultados obtidos e as características reológicas do pó.

O método do ângulo de repouso é uma das técnicas que permitem a medição dinâmica da fluidez através da avaliação da dificuldade apresentada pelos pós em fluírem livremente através de um orifício para uma superfície plana (PRISTA et al., 2003).

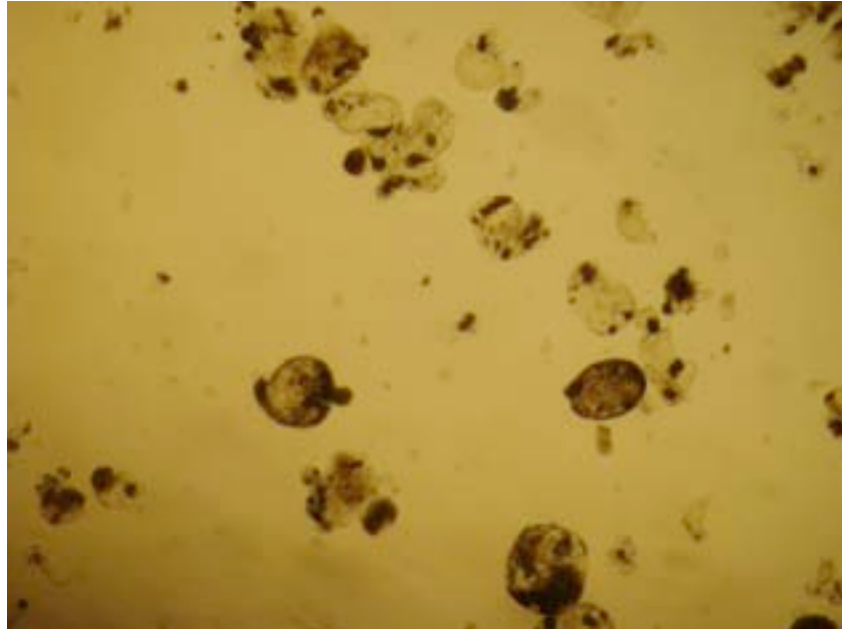
O ângulo de repouso médio encontrado para a xilana foi de 40,70°, caracterizando-a como um material que apresenta elevada dificuldade para escoar, pois, quando um pó ou material granulado escoar livremente através de um orifício sobre uma superfície plana, o material depositado forma um cone. O ângulo da base do cone é denominado ângulo de repouso. Através da determinação do ângulo, pode-se observar se o sistema apresenta elevada ou baixa capacidade de escoamento. Desta forma, sistemas cujo ângulo de repouso é superior a 30° são tipicamente resistentes à fluidez.

### 5.3. Preparação e caracterização das micropartículas

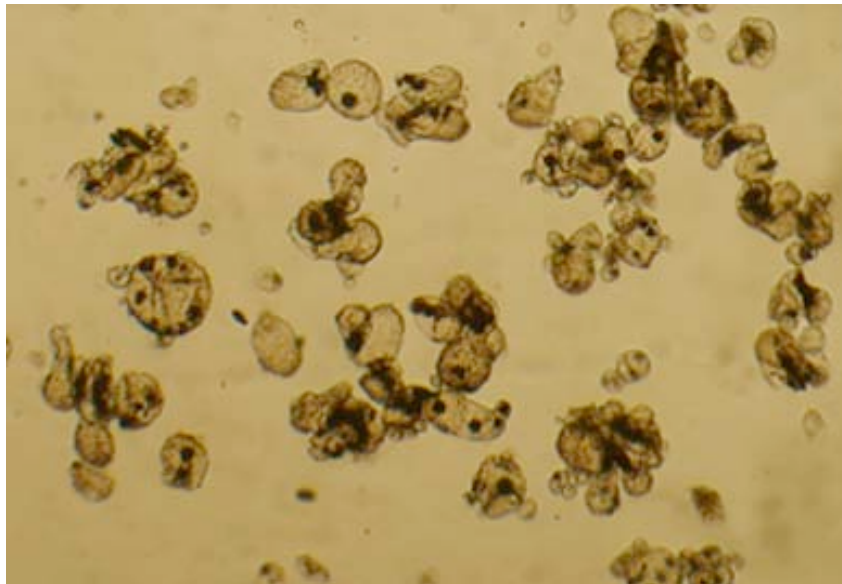
#### 5.3.1. Reticulação polimérica interfacial (RPI)

As microcápsulas de xilana contendo 5-ASA foram satisfatoriamente obtidas através da RPI. Macroscopicamente, o sistema apresentou-se como uma dispersão levemente marrom sem floculação e com pH de 3,3. Pela observação através de microscópio óptico, as microcápsulas mostraram-se entre esféricas e oblongas, sem presença de agregados (FIG. 15). Apresentaram tamanho médio de  $16,72 \pm 1,6\mu\text{m}$ .

Foram também preparadas formulações sem fármaco como controle em estudo comparativo. Tais sistemas apresentaram-se como dispersões amareladas sem floculação e com pH de 4,5 (FIG. 16). As microcápsulas desses sistemas apresentaram tamanho médio de  $21,2 \pm 8,0\mu\text{m}$ .



**FIGURA 15** – Microscopia óptica de microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI. Aumento de 100x.

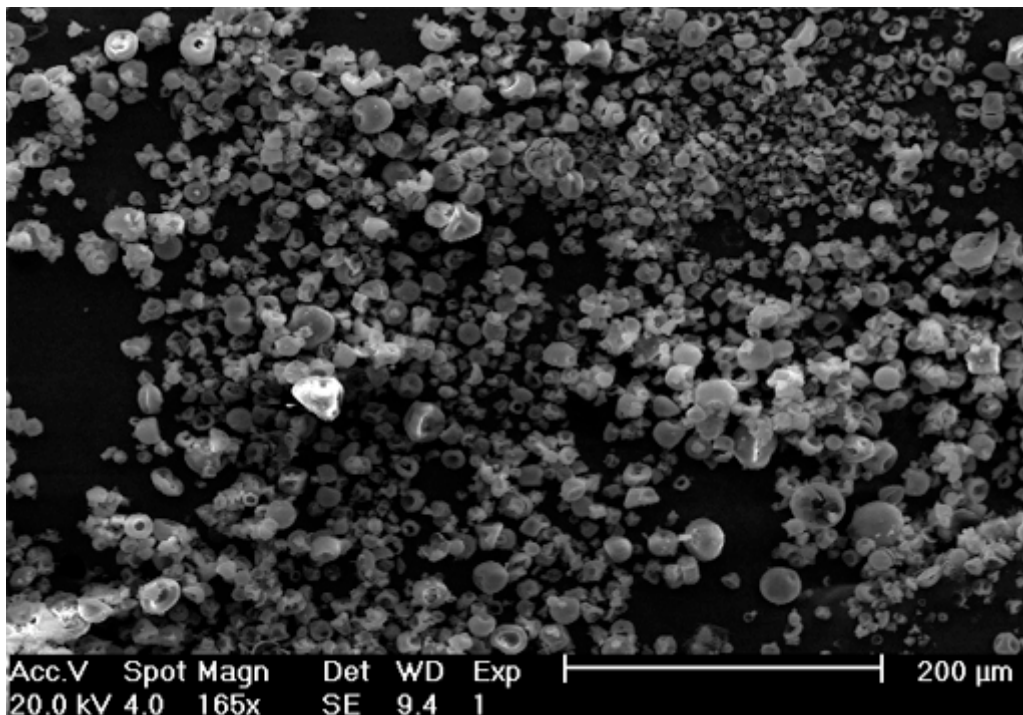


**FIGURA 16** – Microscopia óptica de microcápsulas de xilana sem 5-ASA produzidas por RPI. Aumento de 100x.

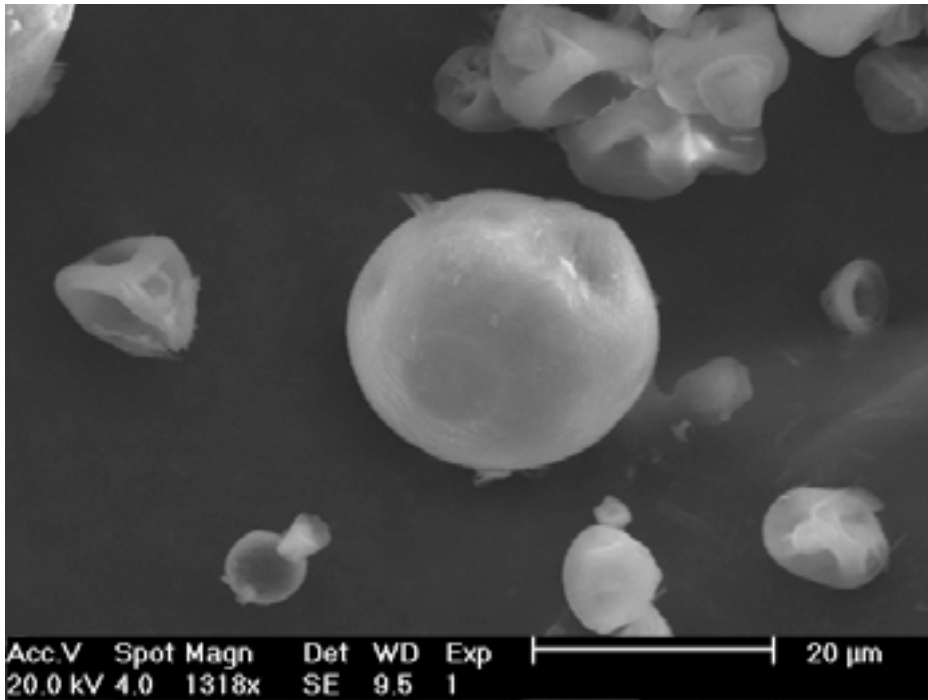


### 5.3.2. Revestimento das microcápsulas de xilana com ES100 através de secagem por aspersão

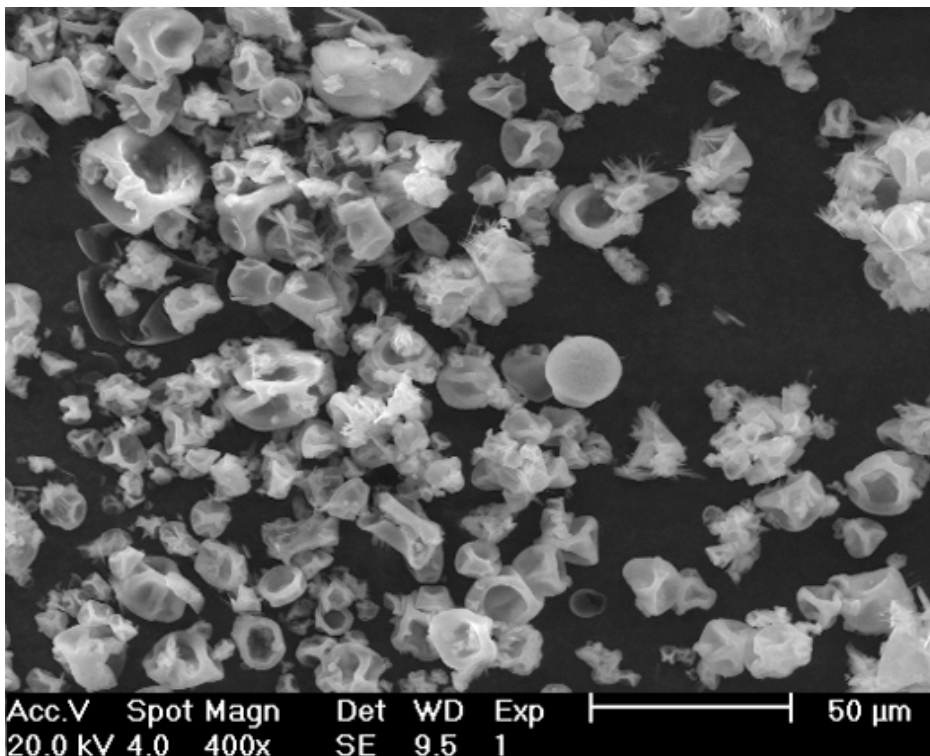
As formulações propostas (R1 e R2) correspondendo a micropartículas de xilana produzidas por RPI e revestidas com ES100 em *spray-dryer* na proporção de 1:1 e 1:3 (p/p), respectivamente, foram obtidas com sucesso. Através de microscopia eletrônica de varredura, foram observadas micropartículas de formato esférico e tamanho médio de  $8,13 \pm 2,72\mu\text{m}$  e  $10,17 \pm 3,02\mu\text{m}$  para R1 e R2, respectivamente (FIG. 17, 18, 19 e 20).



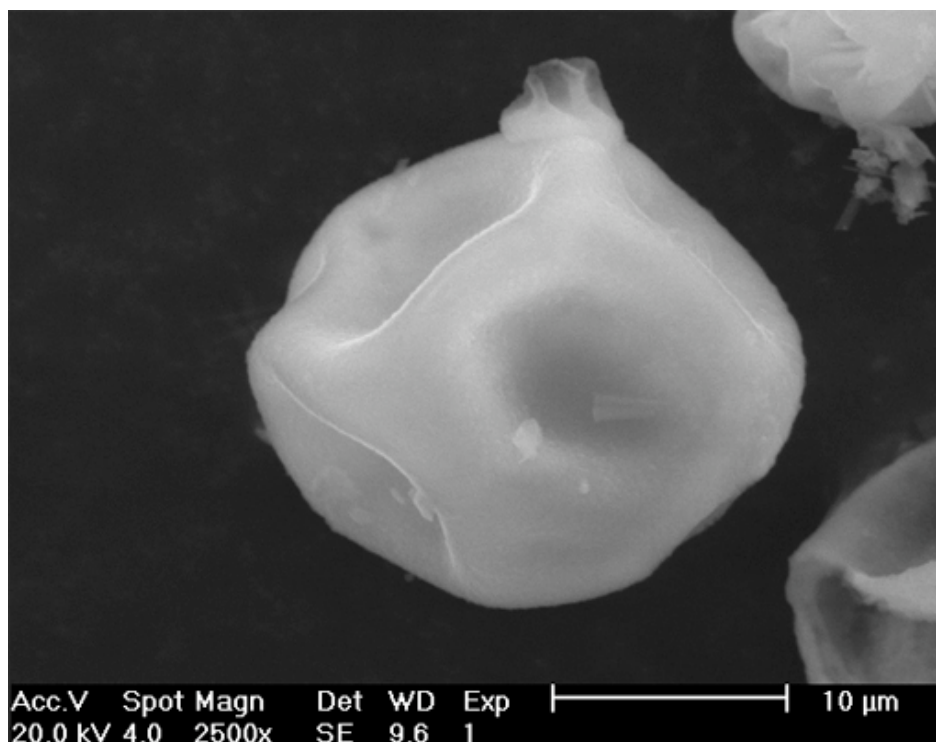
**FIGURA 17** – Fotomicrografia de varredura da microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção de 1:1 (p/p) através de secagem por aspersão (R1). Aumento de 165 vezes.



**FIGURA 18** – Fotomicrografia de varredura da microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção de 1:1 (p/p) através de secagem por aspersão (R1). Aumento de 1318 vezes.



**FIGURA 19** – Fotomicrografia de varredura da microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão (R2). Aumento de 400 vezes.



**FIGURA 20** – Fotomicrografia de varredura da microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão (R2). Aumento de 165 vezes.

Os rendimentos da produção das micropartículas através do *spray-dryer* foram discrepantes para as formulações contendo NaOH 0,6N como meio de aspersão. Para R1, o rendimento foi baixo quando comparado ao rendimento das demais formulações e teve o valor de  $19,93 \pm 9,18\%$ . No entanto, R2 produziu um rendimento considerado satisfatório para a técnica e equipamentos empregados, sendo de  $50,56 \pm 0,15\%$ . Para a formulação contendo a solução de tampão-fosfato pH 7,4 (R3), o rendimento foi de  $42,22 \pm 3,15\%$ .

### 5.3.3. Secagem por aspersão

Tanto as cinco formulações propostas (F1, F2, F3, F4 e F5) empregando-se NaOH 0,6N como solvente quanto às cinco formulações (F6, F7, F8, F9 e F10) empregando-se tampão-fosfato pH 7,4 como solvente foram preparadas com sucesso, seguindo a metodologia descrita. Contudo, F1 e F4 geraram rendimentos muito baixos quando comparados às demais formulações:  $7,25 \pm 4,13$  e  $4,10 \pm 3,12$ , respectivamente. Tais valores foram considerados insatisfatórios uma vez que as demais formulações geraram rendimentos superiores representados na TABELA 2.

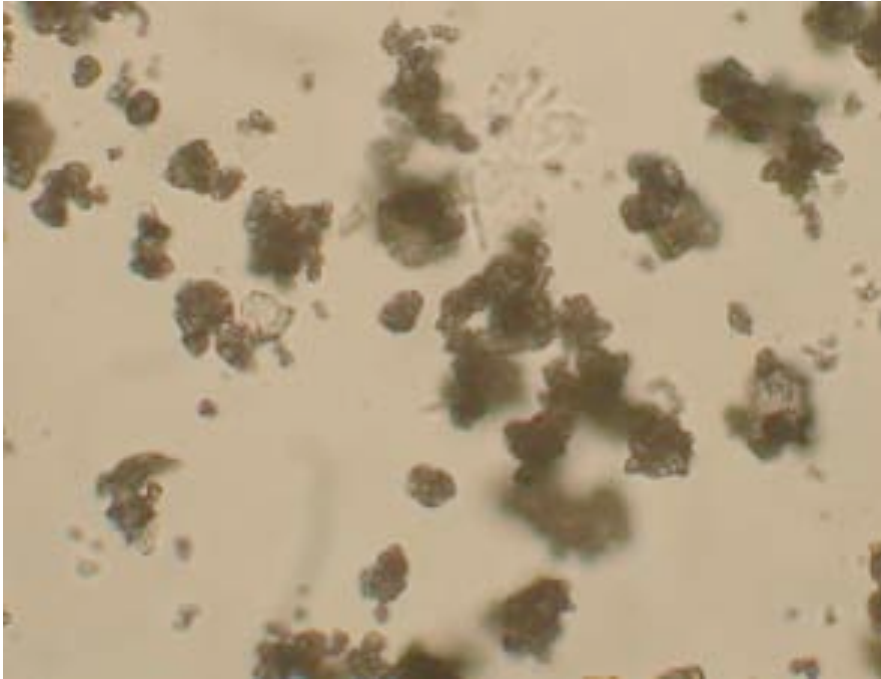
**TABELA 2** – Rendimentos da produção de micropartículas diretamente em *spray-dryer*.

<b>Formulação</b>	<b>Rendimento (%)</b>
<b>F1</b>	7,25 ± 4,13
<b>F2</b>	97,00 ± 5,00
<b>F3</b>	74,03 ± 8,81
<b>F4</b>	4,10 ± 3,12
<b>F5</b>	58,07 ± 4,23
<b>F6</b>	12,4 ± 3,17
<b>F7</b>	32,9 ± 5,27
<b>F8</b>	52,3 ± 3,65
<b>F9</b>	32,7 ± 3,09
<b>F10</b>	32,4 ± 4,49

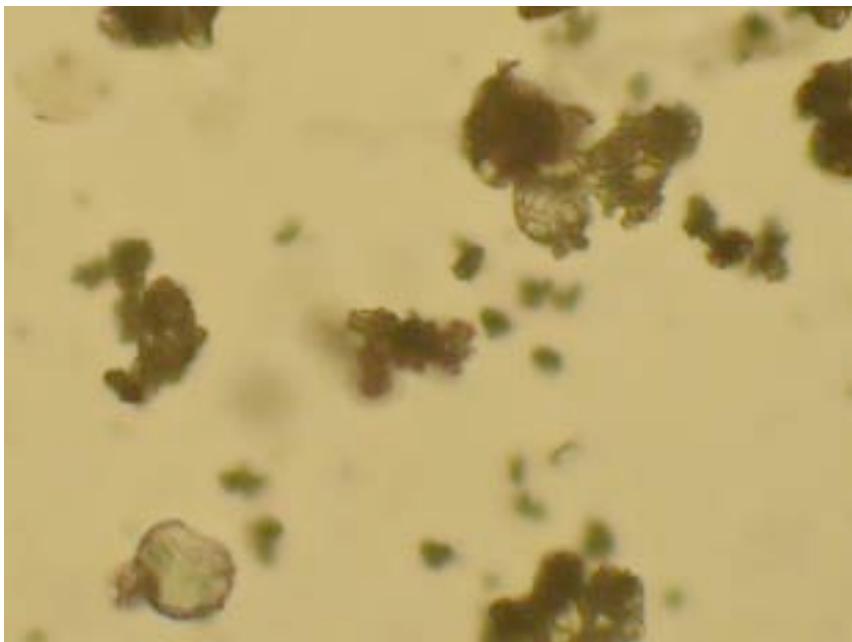
Acredita-se que rendimentos tão baixos para F1 e F4 se devem à coesividade da xilana às paredes da câmara de secagem do *spray-dryer*, possivelmente devido à estrutura amorfa da xilana. Uma vez que materiais com esse tipo de propriedade física apresentam problemas significativos com sua deposição nas paredes de equipamentos de *spray-drying* (CHIOU; LANGRISH, 2008). Além disso, uma melhora significativa pôde ser observada após a adição de ES100, que pôde ser comprovada pelos rendimentos superiores obtidos para F2, F3 e F5 assim como para F7.

Após produzidas, as micropartículas foram analisadas através de microscopia óptica e microscopia eletrônica de varredura.

Através da microscopia óptica, as amostras foram observadas em aumento de 400 vezes, sob a luz normal. As Figuras 21 e 22 apresentam imagens de F2 e F3, respectivamente. Além de F2 e F3, as formulações F7 e F8 produziram rendimentos satisfatórios, sendo, portanto, eleitas como amostras para os testes seguintes assim como R2 e R3.



**FIGURA 21** – Microscopia óptica de F2. Aumento de 400 vezes.



**FIGURA 22** – Microscopia óptica de F3. Aumento de 400x.

Para a determinação do tamanho médio, as amostras foram analisadas através de microscopia óptica, seguindo o princípio de Feret (PONS et al., 2002). Desta forma, na TABELA 3 estão representados os tamanhos médios de partículas encontrados para cada formulação.

**TABELA 3** – Diâmetro médio das partículas obtidas diretamente em *spray-dryer*.

<b>Formulação</b>	<b>Diâmetro médio (µm)</b>
<b>F1</b>	N/D
<b>F2</b>	9,7 ± 0,26
<b>F3</b>	10,6 ± 0,79
<b>F4</b>	N/D
<b>F5</b>	N/D
<b>F6</b>	N/D
<b>F7</b>	6,24± 0,54
<b>F8</b>	5,61± 0,35
<b>F9</b>	4,98± 0,08
<b>F10</b>	N/D
<b>R1</b>	8,13 ± 2,72
<b>R2</b>	10,17 ± 3,02
<b>R3</b>	7,25 ± 1,45

N/D = Não determinado.

Devido ao baixo rendimento de F4, as micropartículas dessa formulação não tiveram seu diâmetro médio determinado. Enquanto, F1 F5, F6 e F10 não foram avaliadas neste quesito por se tratarem de formulações compostas por apenas um dos polímeros estudados neste trabalho, sendo as micropartículados compostas por xilana e ES100 o propósito deste estudo.

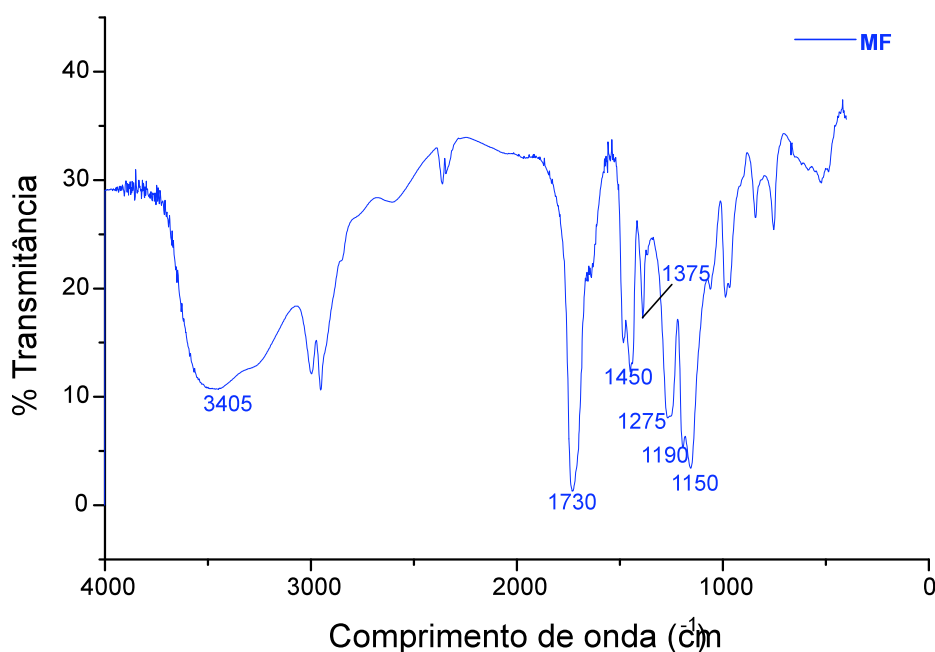
#### 5.3.4. Espectroscopia na região do infravermelho

A espectroscopia na região do infravermelho, neste caso, não foi empregada como um teste de identificação de substâncias como realizado com a xilana após o processo extrativo. Esse método foi utilizado com a finalidade de se investigar a interação entre os polímeros ao constituírem as micropartículas, sejam elas produzidas por RPI (MRPI), diretamente por secagem por aspensão (F3 e F8) ou após RPI e revestidas em *spray-dryer* (R2 e R3). Dessa forma, foi possível identificar bandas de absorção correspondentes aos principais grupos funcionais presentes nas estruturas das amostras analisadas.

De acordo com o espectro de infravermelho da xilana, já discutido na seção 6.2.1, foram encontradas as bandas mais características dessa hemicelulose.

Por sua vez, de acordo com a literatura, no espectro do ES100 observam-se bandas características de vibração C=O de ácido carboxílico esterificado em  $1730\text{cm}^{-1}$  além de bandas correspondentes ao éster em  $1150$ ,  $1190$  e  $1275\text{cm}^{-1}$ . Entre  $2900$  e  $3000\text{cm}^{-1}$ , observam-se vibrações características de grupos metil que são confirmados pela presença das bandas  $1385$ ,  $1450$  e  $1485\text{cm}^{-1}$ , enquanto uma banda larga próxima a  $3500\text{cm}^{-1}$  pode ser atribuída à presença de grupos OH e água (COLOMÉ, 2006).

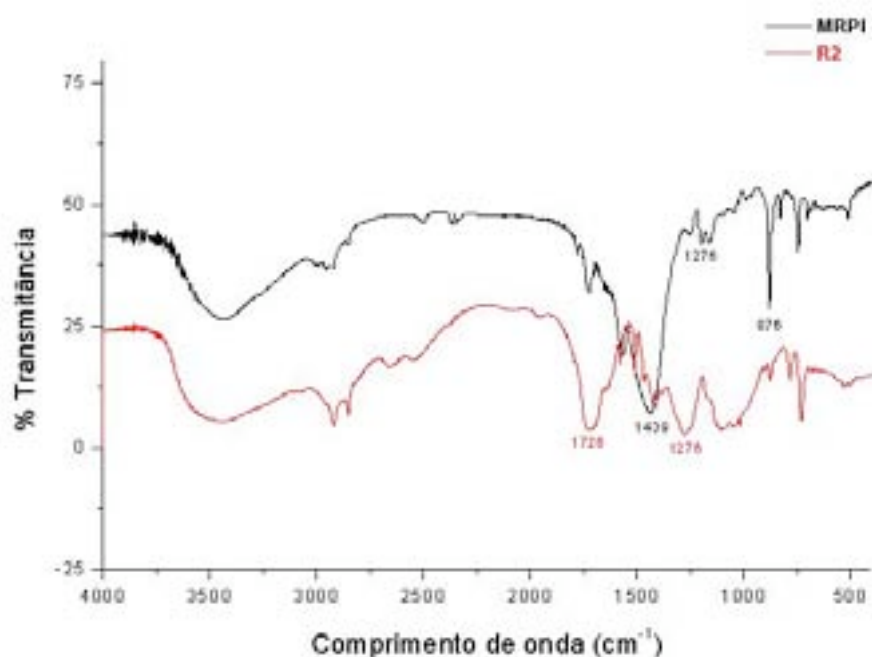
A partir da análise do espectro da mistura física entre xilana e ES100 (MF), foi possível detectar separadamente as mesmas bandas características de cada polímero constituinte dessa mistura (FIG. 23), isto é, bandas em  $3405$ ,  $2920$ ,  $1730$ ,  $1450$ ,  $1275$ ,  $1190$  e  $1150\text{cm}^{-1}$ .



**FIGURA 23** – Espectro na região do infravermelho de MF.

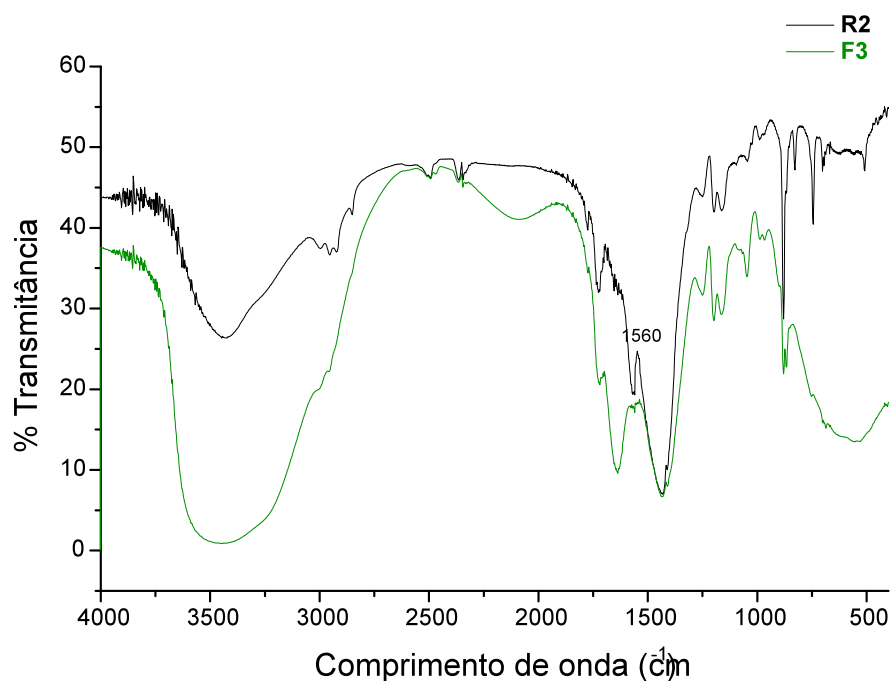
O espectro de MRPI (FIG. 24) mostrou uma proeminente banda de absorção em  $1276\text{cm}^{-1}$  que pode ser atribuída à formação de ésteres tereftálicos (LARIONOVA et al., 1999), provavelmente devido à contribuição do cloridrato de tereftaloíla como o agente reticulante utilizado na RPI.

Ao analisar os espectros de R2 e F3, foi observado que a banda em  $1276\text{cm}^{-1}$  apresentou-se menos intensa no primeiro e desapareceu no segundo, provavelmente por influência do ES100 no revestimento das microcápsulas presentes em R2 ou pela ausência de cloridrato de tereftaloíla na secagem por aspersão para produzir F3 (FIG. 25).



**FIGURA 24** – Espectros na região do infravermelho de MRP1 e

Além disso, as bandas de absorção em  $1717$  e  $1277\text{cm}^{-1}$ , que refletiriam a formação de ligações ésteres a partir de grupos hidroxila presentes na estrutura química da xilana (DEVY et al., 2006) não puderam ser detectados nem no espectro de F3 nem de R2 (FIG. 25). Esse fato pode ser evidência de que xilana e ES100 não apresentam interação química durante o processo de secagem por aspersão.

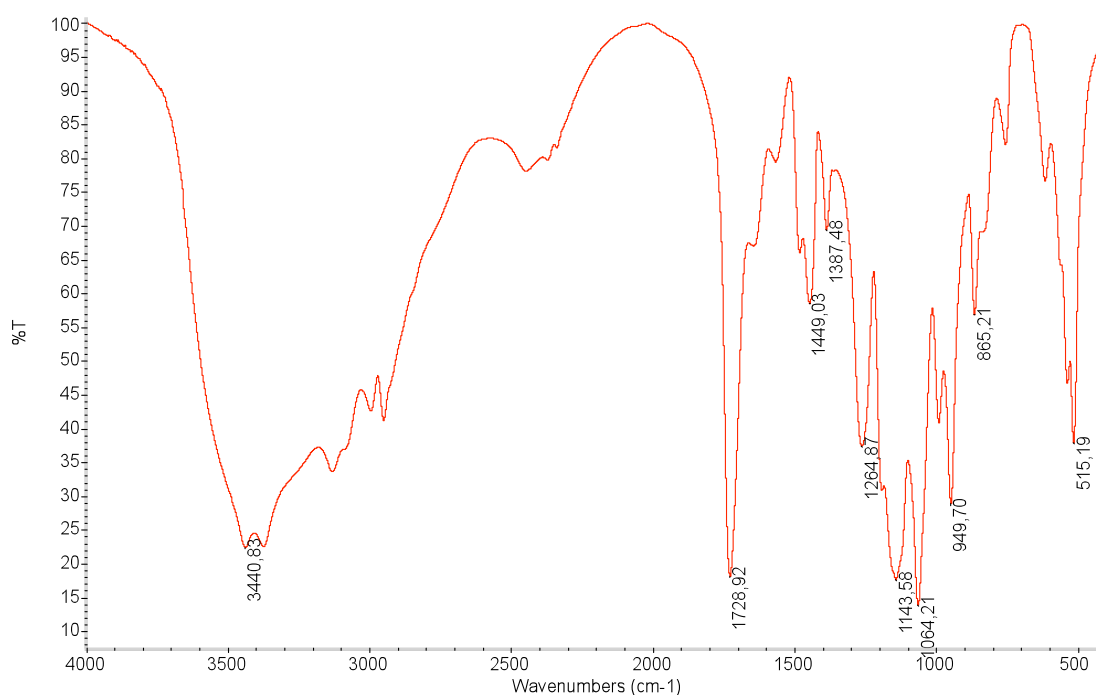


**FIGURA 25** – Espectros na região do infravermelho de F3 e

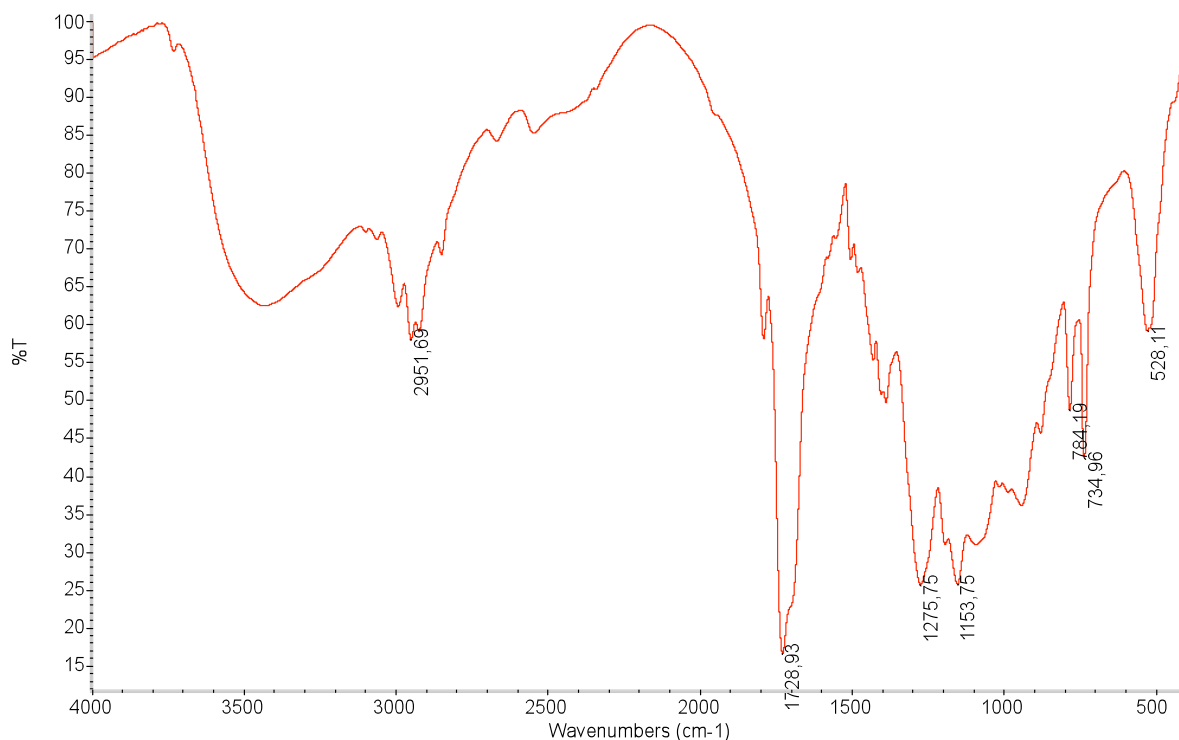


Outrossim, quando ES100 é ionizado, o pico de absorção correspondente ao carboxilato ( $\text{COO}^-$ ) sofre um deslocamento de 1728 a 1560  $\text{cm}^{-1}$ , correspondente à vibração anti-simétrica de  $\text{COO}^-$  (RAFFIN et al., 2006). Uma vez que esta banda não revelou qualquer mudança nos espectros de F3 ou R2, sugere-se que nenhuma nova interação química foi formada após a secagem por aspersão. Desta forma, os resultados sugerem que os polímeros estão fisicamente agregados às micropartículas.

Por sua vez, os espectros referentes às amostras que utilizaram a solução de tampão-fosfato pH 7,4 como solvente e líquido de dispersão não demonstraram novas bandas ou modificação significativa das bandas detectadas nos espectros referentes às amostras aspergidas em NaOH 0,6N (FIG. 26 e 27). Isso pode ser atribuído ao fato de que os solventes utilizados nesse trabalho não exerceram influência na interação polimérica e produção dos sistemas microparticulados, isto é, não houve envolvimento direto desses solventes na estrutura química das partículas obtidas.



**FIGURA 26** – Espectro na região do infravermelho de micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 1:3 (p/p) contendo 5-ASA produzidas através de secagem por aspersão em tampão-fosfato pH 7,4 (F8).

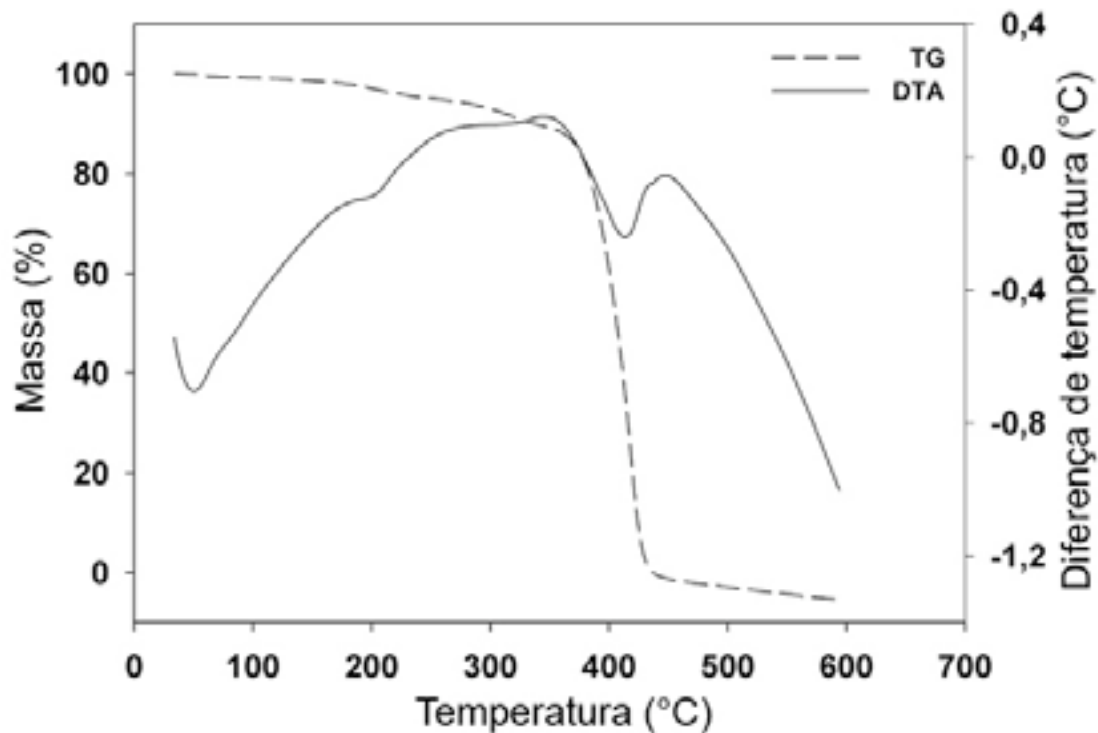


**FIGURA 27** – Espectro na região do infravermelho de micropartículas de xilana produzidas por RPI e revestidas com ES100 em *spray-dryer* na proporção polimérica de 1:3 (p/p) aspergidas em tampão-fostato pH 7,4 (R3).

### 5.3.5. Análise termogravimétrica

A fim de avaliar a ocorrência de interação entre os componentes dos sistemas microparticulados propostos e o comportamento térmico dos mesmos, além da análise térmica realizada para a xilana através de termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial, como discutido anteriormente no item 6.2.3 (FIG. 13 e 14), foram também avaliados o ES100, o 5-ASA e os sistemas microparticulados através da termogravimetria.

Observando-se as curvas TG e DTA referentes ao ES100 (FIG. 28), pode-se afirmar que o polímero apresentou um evento de perda de massa, ocorrido entre 200°C e 450°C, com temperatura de pico de 370°C, e correspondente à perda de 100% de massa. Essa perda pode ser atribuída à decomposição ou degradação do polímero em unidades de ácido metacrílico, que representa aproximadamente 30% da composição do pó do ES100.



**FIGURA 28** – Curvas TG e DTA do ES100.

A partir da análise da curva TG do 5-ASA (FIG. 29), observa-se um único evento com perda de aproximadamente 100% de massa ocorrendo entre 200°C e 300°C, provavelmente devido à fusão em 278°C e completa degradação em 292°C (ZHANG et al., 2005; MLADENOVSKA; CRUAUD et al., 2007), provavelmente em ácido salicílico e outros metabólitos.

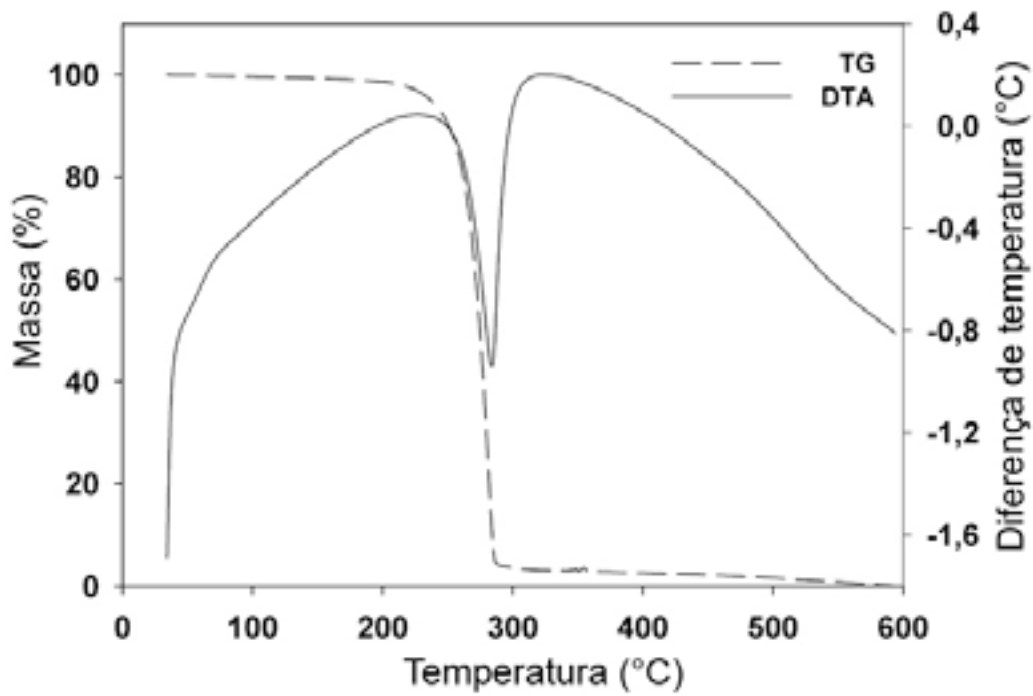


FIGURA 29 – Curvas TG e DTA do 5-ASA

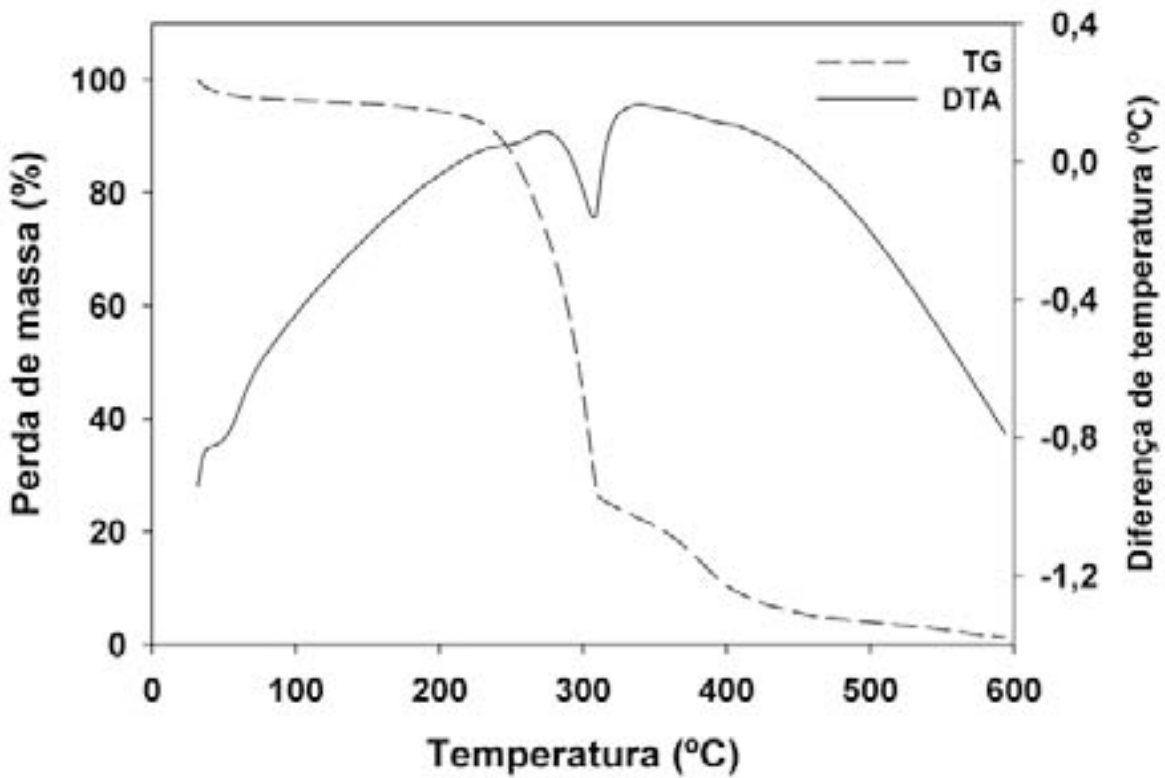
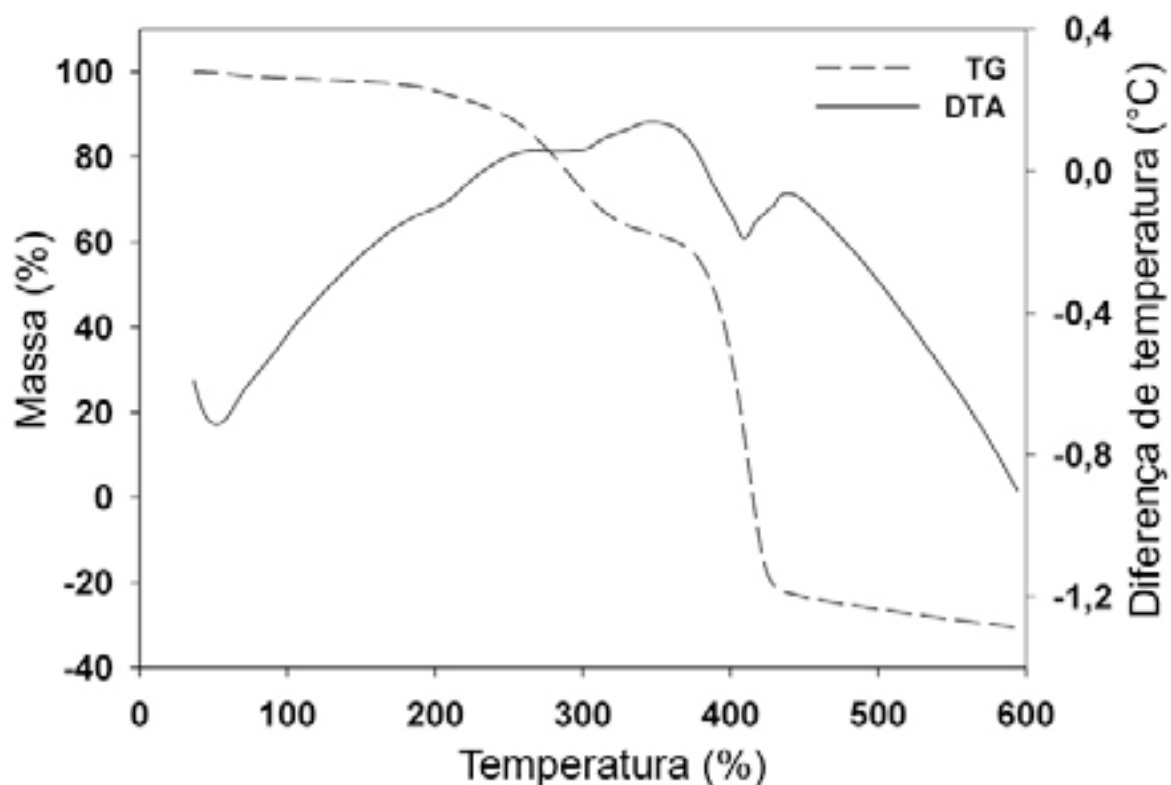


FIGURA 30 – Curvas TG e DTA de microcápsulas de xilana produzidas por RPI contendo 5-ASA.

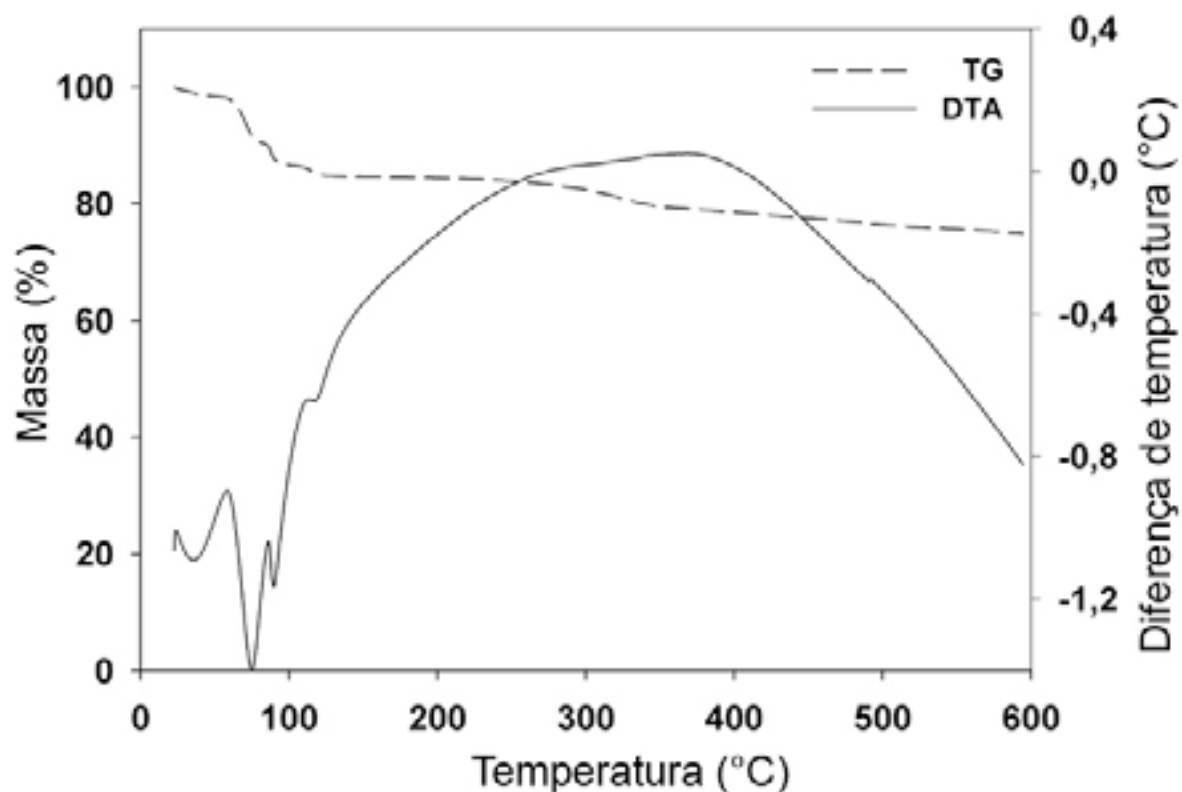
A curva TG correspondente às microcápsulas de xilana contendo 5-ASA e produzidas por RPI demonstra uma perda de massa de aproximadamente 80% em torno de 300°C, enquanto a curva DTA evidencia um evento endotérmico nessa faixa de temperatura, bastante semelhante à curva DTA do 5-ASA isolado (FIG. 29), sendo menos intensa. Esse primeiro evento possivelmente se deve à degradação do 5-ASA juntamente com a xilana reticulada e é seguido por um outro evento entre 300 e 400°C provavelmente devido à degradação da xilana livre presente na formulação (FIG. 30).

A curva TG referente à mistura física dos dois polímeros (FIG. 31) demonstra dois eventos de perda de massa. O primeiro evento ocorre a partir de 200°C, havendo perda de aproximadamente 40% de massa. Enquanto o segundo evento se dá a partir de 300°C até pouco mais de 400°C, com perda de 60% de massa. Acredita-se que tais perdas sejam referentes ao comportamento individual de cada polímero, isto é, não há nenhum tipo de interação entre os dois polímeros, pois a curva DTA da mistura física entre esses dois materiais apresenta-se apenas como a resultante da sobreposição das curvas isoladas, sendo bastante semelhante à curva DTA do ES100 (FIG. 28) provavelmente por este apresentar-se em proporção 3 vezes maior que a xilana. Esse fato é comprovado pela observação da ocorrência das perdas de massa nas mesmas faixas de temperatura demonstradas nas curvas individuais de cada polímero, não havendo surgimento ou desaparecimento de quaisquer outros picos de temperatura.



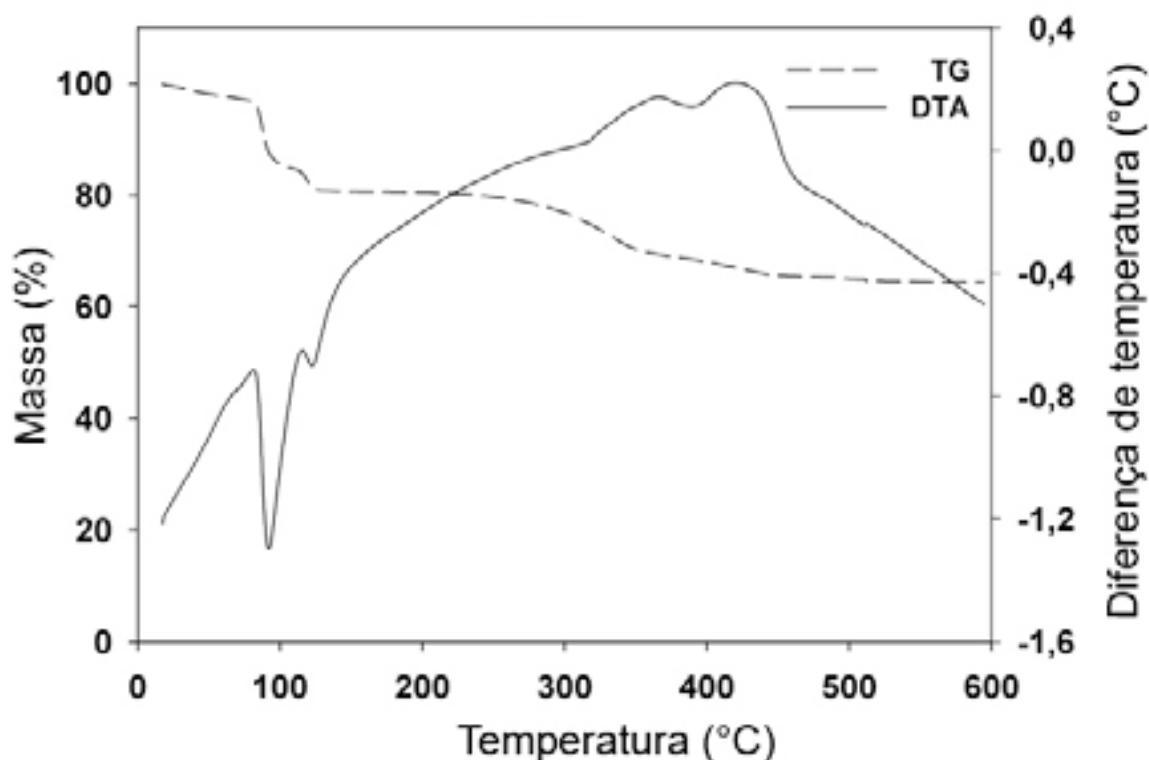
**FIGURA 31** – Curvas TG e DTA da mistura física de xilana e ES100 na proporção de 1:3 (p/p).

Por sua vez, a curva DTA correspondente às micropartículas de xilana e ES100 contendo 5-ASA e produzidas diretamente em *spray-dryer* (FIG. 32) apresenta 3 picos de temperatura até 120°C (78°C, 92°C e 110°C). Tais picos podem ser identificados pela curva TG como 3 eventos totalizando 15% de perda de massa. Esses eventos podem ser atribuídos à perda de moléculas de água que estariam relacionadas à umidade. Além dessas perdas, pode-se observar um leve evento a partir de 220°C que se estende até 600°C e totaliza uma perda de aproximadamente 15% de massa.



**FIGURA 32** - Curvas TG e DTA de micropartículas de xilana e ES100 na proporção de 1:3 (p/p) contendo 5-ASA e produzidas diretamente no *spray-dryer*.

Por fim, analisando-se a curva de DTA referente às microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção polimérica de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão (FIG. 33), observam-se dois picos endotérmicos de temperatura ocorrendo até 120°C. De acordo com a curva TG para essa amostra, esses dois picos estão relacionados a dois eventos de perda de massa, totalizando aproximadamente 20%. Tais eventos possivelmente se devem à perda de moléculas de água associadas à umidade e à água contida no interior das microcápsulas após a reticulação. Um outro leve evento pode ser observado a partir de 250°C estendendo-se até 450°C, indicando uma perda de massa de aproximadamente 15%, tendo perdido apenas 25% da massa total ao final de toda análise, isto é, desde 25°C até 600°C



**FIGURA 33** - Curvas TG e DTA de micropartículas de xilana contendo 5-ASA e produzidas por RPI e revestidas por ES100 no *spray-dryer*.

Além disso, a partir da observação das curvas TG e DTA referentes aos sistemas microparticulados propostos, denota-se uma ausência de picos atribuídos à degradação do 5-ASA (FIG. 32 e 33). Esse fato pode se explicar pela diluição do fármaco nos polímeros consituíntes das formulações, pois o mesmo se encontra em proporção bastante reduzida em relação à xilana e ao ES100.

Dessa forma, foi possível observar que ambos os processos de preparação de micropartículas à base de xilana e ES100 contendo 5-ASA geram sistemas bastante estáveis à variação térmica até temperaturas extremamente elevada. Esse fato provavelmente se deve a uma interação significativa entre os componentes das formulações ou mesmo do solvente utilizado como meio de dispersão durante o processo de secagem por aspersão.

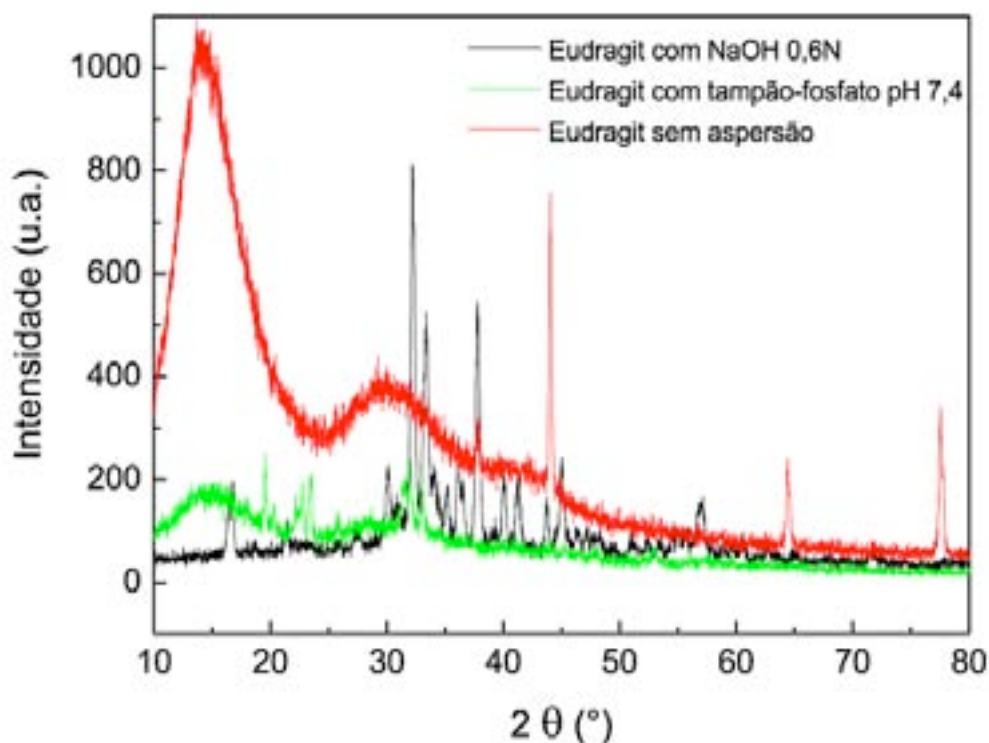


## 5.3.6. Difratometria de raios-x

As propriedades físicas, no estado sólido, de fármacos e excipientes farmacêuticos são de grande interesse, uma vez que podem afetar tanto a formulação do produto quanto o comportamento biológico da fórmula final. A natureza da forma cristalina de uma substância pode afetar sua estabilidade no estado sólido, suas propriedades de fluidez e disponibilidade biológica, neste último caso afetando a velocidade de dissolução. Para que uma substância seja absorvida a partir da mucosa gastrointestinal, esta precisa estar dissolvida (FLORENCE; ATTWOOD, 2003b).

A técnica de secagem por aspersão frequentemente produz compostos amorfos. Tal fenômeno é atribuído à rapidez no processo de secagem, que impede a organização de uma estrutura cristalina (STULZER et al., 2007).

Variando-se os solventes para a solubilização do ES100 e posterior aspersão, foram observadas variações significativas em sua estrutura física, como pode ser verificado pelos difratogramas desse polímero puro e após aspersão em NaOH 0,6N e em tampão-fosfato pH 7,4 (FIG. 34).



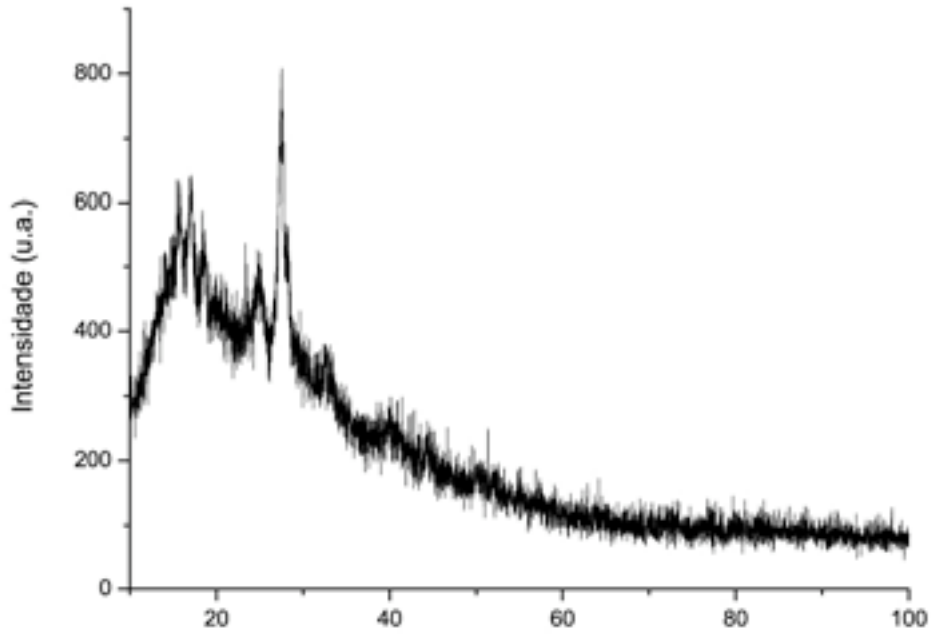
**FIGURA 34** – Difratogramas de raios-x do ES100 puro (vermelho), aspergido após solubilização em NaOH 0,6N (preto) e aspergido após solubilização em tampão-fosfato pH 7,4 (verde).

De acordo com o difratograma do ES100 puro, representado em vermelho na Figura 34, observam-se halos amorfos em torno de 10° e 20° e 25° e 40°, além de 3 picos característicos de estrutura cristalina em 45°, 65° e 77°.

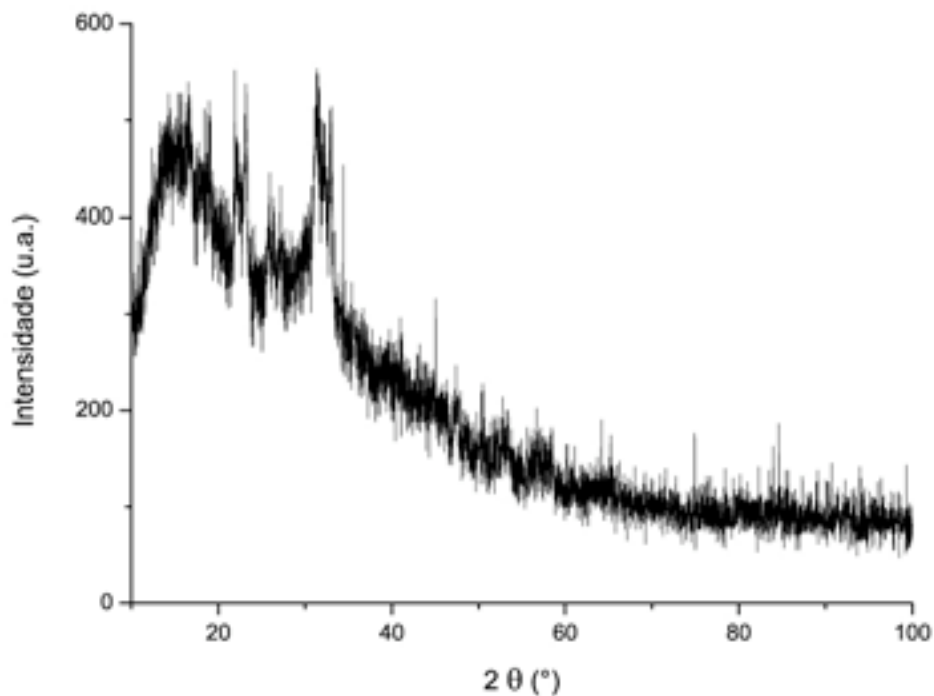
No difratograma do ES100 solubilizado e aspergido em NaOH 0,6N, representado em preto na Figura 34, vários picos de cristalinidade predominantemente presentes entre 30° e 50° foram detectados. Tais picos apresentaram-se com maior intensidade do que os picos detectados em torno de 30° e 35° no difratograma do ES100 solubilizado e aspergido em tampão-fosfato. Esse maior grau de cristalinidade possivelmente se deve à contribuição do NaOH presente no meio de aspersão. Tal característica não é evidenciada no difratograma do ES100 aspergido em tampão-fosfato.

Sabe-se que em um sólido amorfo as moléculas são arranjadas ao acaso e, portanto, baixa energia é necessária para separá-las e, conseqüentemente, sua dissolução é mais rápida (STULZER et al., 2007). Baseado nesse fato, o desenvolvimento de formulações contendo o fármaco na forma amorfa é frequentemente benéfico nos termos de dissolução e biodisponibilidade.

Assim, foram avaliados os sistemas microparticulados constituídos de a) microcápsulas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas com ES100 na proporção polimérica de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão (R2) (FIG. 35) e b) micropartículas de xilana e ES100 contendo 5-ASA na proporção polimérica de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão (F8) (FIG. 36).



**FIGURA 35** – Difratoograma de raios-x das micropartículas de xilana contendo 5-ASA produzidas por RPI e revestidas por ES100 na proporção polimérica de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão (R2).



**FIGURA 36** – Difratoograma de raios-x das micropartículas de xilana e ES100 contendo 5-ASA na proporção polimérica de 1:3 (p/p) através de secagem por aspersão (F8).

A partir da avaliação dos difratogramas obtidos para os sistemas microparticulados propostos (R2 e F8), pode-se observar que R2 possui um único pico característico de cristalinidade em torno de  $28^\circ$  e de grande intensidade, levantando a possibilidade de que o emprego do agente reticulante promoveu uma maior organização na estrutura das partículas poliméricas.

Por sua vez, a formulação produzida diretamente em spray-dryer (F8) apresenta-se como composto com leve cristalinidade mas predominantemente amorfo, sendo evidenciado pela presença de um grande halo amorfo desde  $2\theta = 10$  até  $40^\circ$ , como é característica de materiais que sofrem o processo de secagem por aspersão.

## **6. CONCLUSÕES**

---

---

## 6. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos pelo estudo das propriedades de fluidez do produto seco de xilana permitiram caracterizar tal material polimérico, em seu estado original de pó, como um material de baixa densidade, fluxo restrito e bastante coesivo. Enquanto a difratometria de raios-x indicou um caráter predominantemente amorfo com um leve grau de cristalinidade.

Foram produzidas micropartículas esféricas, bem definidas através de reticulação polimérica interfacial e secagem por aspersão. Ambos os processos foram capazes de produzir micropartículas à base de xilana e Eudragit S-100 contendo 5-ASA de forma eficaz e viável. As micropartículas apresentaram-se com características físicas desejáveis e rendimento satisfatório, além de morfologia bem definida e diâmetro médio em torno de 7,5 $\mu$ m. Da mesma forma, o revestimento das microcápsulas de xilana com ES100 através da secagem por aspersão apresentou rendimento satisfatório, partículas esféricas e com diâmetro em torno de 8,5 $\mu$ m.

A análise térmica através de termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial demonstrou uma grande estabilidade das formulações propostas frente à variação até temperatura extremamente elevadas, provavelmente devido a uma interação significativa entre os componentes das formulações ou mesmo do solvente utilizado como meio de dispersão durante o processo de secagem por aspersão. Portanto, estudos mais conclusivos devem ser feitos a fim de estabelecer de maneira mais precisa que tipo de interação ou fenômeno é responsável por tal estabilidade. Por sua vez, a espectroscopia na região do infravermelho pôde comprovar a ausência de interação química entre os polímeros constituintes dos sistemas microparticulados.

## **7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOUD, P. A.; HAKE, P. W.; BURROUGHS, T. J.; ODOMS, K.; O'CONNOR, M.; MANGESHKAR, P.; WONG, H. R.; ZINGARELLI, B. Therapeutic effect of epigallocatechin-3-gallate in a mouse model of colitis. **European Journal of Pharmacology**, v.579, n.1-3, jan., p.411-417. 2008.

ABDALLA, A.; KLEIN, S.; MÄDER, K. A new self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for poorly soluble drugs: Characterization, dissolution, in vitro digestion and incorporation into solid pellets. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.35, n.5, p.457-464. 2008.

AI, Z.; JIANG, Z.; LI, L.; DENG, W.; KUSAKABE, I.; LI, H. Immobilization of *Streptomyces olivaceoviridis* E-86 xylanase on Eudragit S-100 for xylo-oligosaccharide production. **Process Biochemistry**, v.40, n.8, jul, p.2707-2714. 2005.

AI, Z. L.; JIANG, Z. Q.; LI, L. T.; DENG, W.; KUSAKABE, I.; LI, H. S. Immobilization of *Streptomyces olivaceoviridis* E-86 xylanase on Eudragit S-100 for xylo-oligosaccharide production. **Process Biochemistry**, v.40, n.8, Jul, p.2707-2714. 2005.

AISNER, J. Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. **American Journal of Health-system Pharmacy** v.64, n.9, maio, p.4-7. 2007.

AL-OMRAN, M. F.; AL-SUWAYEH, S. A.; EL-HELW, A. M.; SALEH, S. I. Taste masking of diclofenac sodium using microencapsulation. **Journal of Microencapsulation**, v.19, n.1, jan., p.45-52. 2002.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. São Paulo: Premier. 2000. 584 p.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Porto Alegre: Artmed. 2005. 677 p.

BAJPAI, A. K.; SHUKLA, S. K.; BHANU, S.; KANKANE, S. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v.33, n.11, p.1088-1118. 2008.

BAKAN, J. A. Microencapsulação. In: LACHMAN, L. e LIEBERMAN, H. A. (Ed.). **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, 2001. p.707-735

BASIT, A. W.; PODCZECK, F.; MICHAEL NEWTON, J.; WADDINGTON, W. A.; ELL, P. J.; LACEY, L. F. The use of formulation technology to assess regional gastrointestinal drug absorption in humans. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.21, n.2-3, p.179-189. 2004.

BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B.; MAGALHAES, N. S. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.2, jun, p.167-179. 2007.



- BAUMGART, D. C.; CARDING, S. R. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. **Lancet**, v.369, n.9573, maio, p.1627-1640. 2007.
- BIONDO-SIMÕES, M. L. P.; MANDELLI, K. K.; PEREIRA, M. A. C.; FATURI, J. L. Opções terapêuticas para as doenças inflamatórias intestinais: revisão. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v.23, n.3, jul. /set., p.172-182. 2003.
- BRANDAU, T. Preparation of monodisperse controlled release microcapsules. **International Journal of Pharmaceutics**, v.242, n.1-2, Aug, p.179-184. 2002.
- BRANNONPEPPAS, L. Recent advances on the use of biodegradable microparticles and nanoparticles in controlled drug-delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.116, n.1, mar., p.1-9. 1995.
- CAO, Y.; TAN, H. Structural characterization of cellulose with enzymatic treatment. **Journal of Molecular Structure**, v.705, n.1-3, nov., p.189-193. 2004.
- CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids. **Chemical Engineering**, v.72, n.1, jan., p.163-168. 1965.
- CARUTHERS, S. D.; WICKLINE, S. A.; LANZA, G. M. Nanotechnological applications in medicine. **Current Opinion in Biotechnology**, v.18, n.1, p.26-30. 2007.
- CHENG, G.; AN, F.; ZOU, M. J.; SUN, J.; HAO, X. H.; HE, Y. X. Time- and pH-dependent colon-specific drug delivery for orally administered diclofenac sodium and 5-aminosalicylic acid. **World Journal of Gastroenterology**, v.10, n.12, jun., p.1769-1774. 2004.
- CHIOU; LANGRISH, T. A. G. A comparison of crystallisation approaches in spray drying. **Journal of Food Engineering**, v.88, p.177-185. 2008.
- CHOURASIA, M. K.; JAIN, S. K. Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.6, n.1, jan., p.33-66. 2003.
- CIPRIANI, T. R.; MELLINGER, C. G.; DE SOUZA, L. M.; BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; MARQUES, M. C. A.; GORIN, P. A. J.; SASSAKI, G. L.; IACOMINI, M. Acidic heteroxylans from medicinal plants and their anti-ulcer activity. **Carbohydrate Polymers**, v.74, n.2, p.274-278. 2008.
- COLLINS, T.; MEUWIS, M. A.; STALS, I.; CLAEYSSSENS, M.; FELLER, G.; GERDAY, C. A novel family 8 xylanase, functional and physicochemical characterization. **Journal of Biological Chemistry**, v.277, n.38, set., p.35133-35139. 2002.
- COLOMÉ, L. M. **Micropartículas contendo pantoprazol sódico: Preparação, caracterização físico-química e avaliação anti-ulcerativa *in vivo* e da absorção intestinal *ex vivo***. 2006. 137 f (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- CONTI, B.; GIUNCHEDI, P.; CONTE, U. Cellulose microparticles in drug delivery. **Stp Pharma Sciences**, v.7, n.5, set./ out., p.331-342. 1997.

- DES RIEUX, A.; FIEVEZ, V.; GARINOT, M.; SCHNEIDER, Y.-J.; PREAT, V. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: A mechanistic approach. **Journal of Controlled Release**, v.116, n.1, nov., p.1-27. 2006.
- DEVY, J.; BALASSE, E.; KAPLAN, H.; MADOULET, C.; ANDRY, M. C. Hydroxyethylstarch microcapsules: A preliminary study for tumor immunotherapy application. **International Journal of Pharmaceutics**, v.307, n.2, jan., p.194-200. 2006.
- DEWULF, N. L. S.; MONTEIRO, R. A.; PASSOS, A. D. C.; VIEIRA, E. M.; TRONCON, L. E. A. Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com doenças gastrintestinais crônicas acompanhados no ambulatório de um hospital universitário. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n.4, p.575-584. 2006.
- DHANESHWAR, S. S.; GAIROLA, N.; KANDPAL, M.; BHATT, L.; VADNERKARA, G.; KADAM, S. S. Synthesis, kinetic studies and pharmacological evaluation of mutual azo prodrug of 5-aminosalicylic acid with D-phenylalanine for colon-specific drug delivery in inflammatory bowel disease. **Bioorganic & Medical Chemistry Letters**, v.17, n.1, jan., p.1897-1902. 2007.
- DRESSMAN, J. B.; VERTZONI, M.; GOUMAS, K.; REPPAS, C. Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.59, n.7, jul., p.591-602. 2007.
- DUARTE, M. C. T.; PORTUGAL, E. P.; PONEZI, A. N.; BIM, M. A.; TAGLIARI, C. V.; FRANCO, T. T. Production and purification of alkaline xylanases. **Bioresource Technology**, v.68, n.1, abr, p.49-53. 1999.
- EBRINGEROVA, A.; HEINZE, T. Xylan and xylan derivatives - biopolymers with valuable properties, 1 - Naturally occurring xylans structures, procedures and properties. **Macromolecular Rapid Communications**, v.21, n.9, jun, p.542-556. 2000.
- EBRINGEROVA, A.; HROMADKOVA, Z. The effect of ultrasound on the structure and properties of the water-soluble corn hull heteroxylan. **Ultrasonics Sonochemistry**, v.4, n.4, Oct, p.305-309. 1997.
- \_\_\_\_\_. Xylans of industrial and biomedical importance. In: HARDING, S. E. (Ed.). **Biotechnology and Genetic Engineering Reviews**. Andover: Intercept Ltd Scientific, Technical & Medical Publishers, v.16, 1999. p.325-346. (Biotechnology & Genetic Engineering Reviews)
- EBRINGEROVA, A.; HROMADKOVA, Z.; HRIBALOVA, V. Structure and mitogenic activities of corn cob heteroxylans. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.17, n.6, Dec, p.327-331. 1995.
- EBRINGEROVA, A.; KARDOSOVA, A.; HROMADKOVA, Z.; MALOVIKOVA, A.; HRIBALOVA, V. Immunomodulatory activity of acidic xylans in relation to their structural and molecular properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.30, n.1, Mar, p.1-6. 2002.

- FATTAL, E.; PECQUET, S.; COUVREUR, P.; ANDREMONT, A. Biodegradable microparticles for the mucosal delivery of antibacterial and dietary antigens. **International Journal of Pharmaceutics**, v.242, n.1-2, ago, p.15-24. 2002.
- FEAGAN, B. G. Maintenance therapy for inflammatory bowel disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v.98, n.12, dez., p.S6-S17. 2003.
- FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. Polímeros e macromoléculas. In: EDUSP (Ed.). **Princípios físico-químicos em Farmácia**. São Paulo: The Macmillan Press, 2003a. p.413-492
- \_\_\_\_\_. Propriedades do estado sólido. In: EDUSP (Ed.). **Princípios físico-químicos em Farmácia**. São Paulo: The Macmillan Press, 2003b. p.29-66
- FOSTER, T. P.; LEATHERMAN, M. W. Powder characteristics of proteins spray-dried from different spray-dryers. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v.21, n.15, p.1705-1723. 1995.
- FREIRE, A. C.; PODCZECK, F.; SOUSA, J.; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I - O cólon como local de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n.3, jul./ set., p.319-335. 2006.
- FREITAS, S.; MERKLE, H. P.; GANDER, B. Microencapsulation by solvent extraction/evaporation: reviewing the state of the art of microsphere preparation process technology. **Journal of Controlled Release**, v.102, n.2, fev., p.313-332. 2005.
- FRIEND, D. R. New oral delivery systems for treatment of inflammatory bowel disease. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.57, n.2, jan., p.247-265. 2005.
- FUJITA, Y.; KATAHIRA, S.; UEDA, M.; TANAKA, A.; OKADA, H.; MORIKAWA, Y.; FUKUDA, H.; KONDO, A. Construction of whole-cell biocatalyst for xylan degradation through cell-surface xylanase display in *Saccharomyces cerevisiae*. **Journal of Molecular Catalysis B-Enzymatic**, v.17, n.3-5, jun, p.189-195. 2002.
- FUNDUEANU, G.; MOCANU, G.; CONSTANTIN, M.; CARPOV, A.; BULACOVSKI, V.; ESPOSITO, E. Acrylic microspheres for oral controlled release of the biguanide buformin. **International Journal of Pharmaceutics**, v.218, n.1-2, maio, p.13-25. 2001.
- GAN, Q.; WANG, T. Chitosan nanoparticle as protein delivery carrier - Systematic examination of fabrication conditions for efficient loading and release. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.59, n.1, set., p.24-34. 2007.
- GARCIA, R. B.; GANTER, J.; CARVALHO, R. R. Solution properties of D-xylans from corn cobs. **European Polymer Journal**, v.36, n.4, abr, p.783-787. 2000.
- GARCIA, R. B.; NAGASHIMA, T.; PRAXEDES, A. K. C.; RAFFIN, F. N.; MOURA, T.; DO EGITO, E. S. T. Preparation of micro and nanoparticles from corn cobs xylan. **Polymer Bulletin**, v.46, n.5, jun., p.371-379. 2001.

- GIL, E. C.; COLARTE, A. I.; BATAILLE, B.; PEDRAZ, J. L.; RODRIGUEZ, F.; HEINAMAKI, J. Development and optimization of a novel sustained-release dextran tablet formulation for propranolol hydrochloride. **International Journal of Pharmaceutics**, v.317, n.1, jul., p.32-39. 2006.
- GOUIN, S. Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. **Trends in Food Science & Technology**, v.15, n.7-8, jul., p.330-347. 2004.
- GRABOVAC, V.; FOGER, F.; BERNKOP-SCHNURCH, A. Design and in vivo evaluation of a patch delivery system for insulin based on thiolated polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.348, n.1-2, fev., p.169-174. 2008.
- GUYOT, J. J.; ARNAUD, P.; BECOURTS, P. Commentaires relatifs aux méthodes générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. **STP Pharma Pratiques**, v.7, n.1, p.482-494. 1995.
- HABIBI, Y.; VIGNON, M. R. Isolation and characterization of xylans from seed pericarp of *Argania spinosa* fruit. **Carbohydrate Research**, v.340, n.7, maio, p.1431-1436. 2005.
- HANEY, P. W.; DASH, A. K. Simple liquid chromatographic method for the analysis of 5-aminosalicylic acid and its degradation product. **Journal of Chromatography A**, v.765, n.2, p.233-239. 1997.
- HAUSNER, H. H. Friction conditions in a mass of metal powder. **International Journal of Powder Metallurgy**, v.3, n.1, jan., p.7-13. 1967.
- HAZNEDAR, S.; DORTUNÇ, B. Preparation and in vitro evaluation of Eudragit microspheres containing acetazolamide. **International Journal of Pharmaceutics**, v.269, n.1, jan., p.131-140. 2004.
- HECK, J. X.; SOARES, L. H. B.; HERTZ, P. F.; AYUB, M. A. Z. Purification and properties of a xylanase produced by *Bacillus circulans* BL53 on solid-state cultivation. **Biochemical Engineering Journal**, v.32, n.3, dez., p.179-184. 2006.
- HEINZE, T.; PETZOLD, K.; HORNIG, S. Novel nanoparticles based on xylan. **Cellulose Chemistry and Technology**, v.41, n.1, p.13-18. 2007.
- HIRECH, K.; PAYAN, S.; CARNELLE, G.; BRUJES, L.; LEGRAND, J. Microencapsulation of an insecticide by interfacial polymerisation. **Powder Technology**, v.130, n.1-3, fev., p.324-330. 2003.
- HOFFMAN, A. S. The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v.132, n.3, p.153-163. 2008.
- HORTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.46, n.1-3, mar., p.75-87. 2001.

- HROMADKOVA, Z.; KOVACIKOVA, J.; EBRINGEROVA, A. Study of the classical and ultrasound-assisted extraction of the corn cob xylan. **Industrial Crops and Products**, v.9, n.2, Jan, p.101-109. 1999.
- KABEL, M. A.; CARVALHEIRO, F.; GARROTE, G.; AVGERINOS, E.; KOUKIOS, E.; PARAJO, J. C.; GIRIO, F. M.; SCHOLS, H. A.; VORAGEN, A. G. J. Hydrothermally treated xylan rich by-products yield different classes of xylo-oligosaccharides. **Carbohydrate Polymers**, v.50, n.1, out., p.47-56. 2002.
- KACURAKOVÁ, M.; BELTON, P. S.; WILSON, R. H.; HIRSCH, J.; EBRINGEROVÁ, A. Hydration properties of xylan-type structures: an FTIR study of xylooligosaccharides. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v.77, n.1, maio, p.38-44. 1998.
- KACURAKOVÁ, M.; CAPEK, P.; SASINKOVA, V.; WELLNER, N.; EBRINGEROVA, A. FT-IR study of plant cell wall model compounds: pectic polysaccharides and hemicelluloses. **Carbohydrate Polymers**, v.43, n.2, out., p.195-203. 2000.
- KACURAKOVÁ, M.; WELLNER, N.; EBRINGEROVA, A.; HROMADKOVA, Z.; WILSON, R. H.; BELTON, P. S. Characterisation of xylan-type polysaccharides and associated cell wall components by FT-IR and FT-Raman spectroscopies. **Food Hydrocolloids**, v.13, n.1, jan., p.35-41. 1999.
- KARDOSOVÁ, A.; MALOVÍKOVÁ, A.; PÄTOPRSTÝ, V.; NOSÁL'OVÁ, G.; MATÁKOVÁ, T. Structural characterization and antitussive activity of a glucuronoxylan from Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt. **Carbohydrate Polymers**, v.47, n.1, p.27-33. 2002.
- KAYSERILIOGLU, B. S.; BAKIR, U.; YILMAZ, L.; AKKAS, N. Use of xylan, an agricultural by-product, in wheat gluten based biodegradable films: mechanical, solubility and water vapor transfer rate properties. **Bioresource Technology**, v.87, n.3, maio, p.239-246. 2003.
- KHAN, M. Z. I.; PREBEG, Z.; KURJAKOVIC, N. A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers - I. Manipulation of drug release using Eudragit (R) L100-55 and Eudragit (R) S100 combinations. **Journal of Controlled Release**, v.58, n.2, mar., p.215-222. 1999.
- KIM, J. W.; CHO, S. A.; KANG, H. H.; HAN, S. H.; CHANG, I. S.; LEE, O. S.; SUH, K. D. New approach to produce monosized polymer microcapsules by the solute co-diffusion method. **Langmuir**, v.17, n.18, Sep, p.5435-5439. 2001.
- KISSEL, T.; MARETSCHKE, S.; PACKHÄUSER, C.; SCHNIEDERS, J.; SEIDEL, N. Microencapsulation techniques for parenteral depot systems and their application in the pharmaceutical industry. In: BENITA, S. (Ed.). **Microencapsulation: Methods and industrial applications**. Boca Raton: Taylor & Francis Group, v.158, 2006. p.99-122
- KJELLQVIST, K. Reactive acid curing waterborne microparticles. **Progress in Organic Coatings**, v.24, n.1, jun./ set., p.1-4. 1994.
- KNUTSON, D.; GREENBERG, G.; CRONAU, H. Management of Crohn's disease - a practical approach. **American Family Physician**, v.68, n.4, ago., p.707-714. 2003.

- KREUTER, J. Nanoparticles - A historical perspective. **International Journal of Pharmaceutics**, v.331, n.1, fev., p.1-10. 2007.
- KUMAR, M. Nano and microparticles as controlled drug delivery devices. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.3, n.2, May-Aug, p.234-258. 2000.
- KUMAR, V.; REUS-MEDINA, M. D. L.; YANG, D. Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid. **International Journal of Pharmaceutics**, v.235, n.1-2, Mar, p.129-140. 2002.
- LARIONOVA, N. V.; KAZANSKAYA, N. F.; LARIONOVA, N. I.; PONCHEL, G.; DUCHENE, D. Preparation and characterization of microencapsulated proteinase inhibitor aprotinin. **Biochemistry**, v.64, n.8, ago., p.857-862. 1999.
- LEOPOLD, C. S. Coated dosage forms for colon-specific drug delivery. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v.2, n.5, maio, p.197-204. 1999.
- LEVY, M. C.; ANDRY, M. C. Microcapsules prepared through Interfacial cross-linking of starch derivatives. **International Journal of Pharmaceutics**, v.62, n.1, Jul, p.27-35. 1990.
- LEVY, M. C.; HETTLER, D.; ANDRY, M. C.; RAMBOURG, P. Polyhydroxamic serum-albumin microcapsules - Preparation and chelating properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v.69, n.1, Feb, p.R1-R4. 1991.
- LIU, H.; YANG, X.; NIE, S.; WEI, L.; ZHOU, L.; LIU, H.; TANG, R.; PAN, W. Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: Screening of formulation variables and in vitro investigation. **International Journal of Pharmaceutics**, v.332, n.1-2, mar., p.115-124. 2007.
- LOFTUS JR, E. V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. **Gastroenterology**, v.126, n.6, maio, p.1504-1517. 2004.
- LÓPEZ-SANROMÁN, A.; BERMEJO, F. Review article: how to control and improve adherence to therapy in inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v.24, n.3, out., p.45-49. 2006.
- LORDI, N. G. Formas farmacêuticas de liberação prolongada. In: L. LACHMAN, H. A. L., ET AL (Ed.). **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.2, 2001. p.737-781
- LORENZO-LAMOSA, M. L.; REMUNAN-LOPEZ, C.; VILA-JATO, J. L.; ALONSO, M. J. Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v.52, n.1-2, mar., p.109-118. 1998.
- MALAEKEH-NIKOUEI, B.; JAAFARI, M. R.; TABASSI, S. A. S.; SAMIEI, A. The enhancement of immunosuppressive effects of cyclosporine A on human T-cells using fusogenic liposomes. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.67, n.2, p.238-244. 2008.

- MALAFAYA, P. B.; SILVA, G. A.; REIS, R. L. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.59, n.4-5, p.207-233. 2007.
- MASTIHOLIMATH, V. S.; DANDAGI, P. M.; JAIN, S. S.; GADAD, A. P.; KULKARNI, A. R. Time and pH dependent colon specific, pulsatile delivery of theophylline for nocturnal asthma. **International Journal of Pharmaceutics**, v.328, n.1, jan, p.49-56. 2007.
- MLADENOVSKA, K.; CRUAUD, O.; RICHOMME, P.; BELAMIE, E.; RAICKI, R. S.; VENIER-JULIENNE, M. C.; POPOVSKI, E.; BENOIT, J. P.; GORACINOVA, K. 5-ASA loaded chitosan-Ca-alginate microparticles: Preparation and physicochemical characterization. **International Journal of Pharmaceutics**, v.345, n.1-2, p.59-69. 2007.
- MLADENOVSKA, K.; RAICKI, R. S.; JANEVIK, E. I.; RISTOSKI, T.; PAVLOVA, M. J.; KAVRAKOVSKI, Z.; DODOV, M. G.; GORACINOVA, K. Colon-specific delivery of 5-aminosalicylic acid from chitosan-Ca-alginate microparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v.342, n.1-2, set., p.124-136. 2007.
- MOHAMAD, A.; DASHEVSKY, A. Development of pulsatile multiparticulate drug delivery system coated with aqueous dispersion Aquacoat® ECD. **International Journal of Pharmaceutics**, v.318, n.1-2, ago., p.124-131. 2006.
- NAGASHIMA JR, T. **Micropartículas de xilana para liberação cólon específica: estudo de desenvolvimento**. 2003. 110 f Dissertação. (Mestrado em Ciências da Saúde), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.
- NARAYAN, R.; HANCOCK, B. C. The influence of particle size on the surface roughness of pharmaceutical excipient compacts. **Materials Science and Engineering a-Structural Materials Properties Microstructure and Processing**, v.407, n.1-2, p.226-233. 2005.
- NELSON, G. Application of microencapsulation in textiles. **International Journal of Pharmaceutics**, v.242, n.1-2, ago., p.55-62. 2002.
- NINAWA, S.; KAPOOR, M.; KUHAD, R. C. Purification and characterization of extracellular xylanase from *Streptomyces cyaneus* SN32. **Bioresource Technology**, v.99, n.5, mar., p.1252-1258. 2008.
- NUNTHANID, J.; LAUNGTANA-ANAN, A.; SRIAMORNSAK, P.; LIMMATVAPIRAT, S.; PUTTIPIATKHACHORN, S.; LIM, L. Y.; KHOR, E. Characterization of chitosan acetate as a binder for sustained release tablets. **Journal of Controlled Release**, v.99, n.1, Sep, p.15-26. 2004.
- OJEWOLE, E.; MACKRAJ, I.; NAIDOO, P.; GOVENDER, T. Exploring the use of novel drug delivery systems for antiretroviral drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.70, n.3, p.697-710. 2008.
- OLIVEIRA, E. E. **Desenvolvimento de microcápsulas de xilana/Eudragit® S-100 para liberação em nível de cólon**. 2006. 83 f (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

- OLIVEIRA, F. M.; CAVALCANTI, O. A. Pré-bióticos na formação de filmes isolados de Eudragit® RS 30 D. Avaliação das propriedades de intumescimento e permeabilidade. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.3, jan., p.325-331. 2007.
- PANDEY, K. K.; PITMAN, A. J. FTIR studies of the changes in wood chemistry following decay by brown-rot and white-rot fungi. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v.52, n.3, out., p.151-160. 2003.
- PARIOT, N.; EDWARDS-LEVY, F.; ANDRY, M. C.; LEVY, M. C. Cross-linked beta-cyclodextrin microcapsules: preparation and properties. **International Journal of Pharmaceutics**, v.211, n.1-2, Dec, p.19-27. 2000.
- PAYNE, R. G.; MCGONIGLE, J. S.; YASZEMSKI, M. J.; YASKO, A. W.; MIKOS, A. G. Development of an injectable, in situ crosslinkable, degradable polymeric carrier for osteogenic cell populations. Part 2. Viability of encapsulated marrow stromal osteoblasts cultured on crosslinking poly(propylene fumarate). **Biomaterials**, v.23, n.22, Nov, p.4373-4380. 2002.
- PAYNE, R. G.; YASZEMSKI, M. J.; YASKO, A. W.; MIKOS, A. G. Development of an injectable, in situ crosslinkable, degradable polymeric carrier for osteogenic cell populations. Part 1. Encapsulation of marrow stromal osteoblasts in surface crosslinked gelatin microparticles. **Biomaterials**, v.23, n.22, Nov, p.4359-4371. 2002.
- PIERIGE, F.; SERAFINI, S.; ROSSI, L.; MAGNANI, M. Cell-based drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.60, n.2, out., p.286-295. 2008.
- PIGNATELLO, R.; BUCOLO, C.; FERRARA, P.; MALTESE, A.; PULEO, A.; PUGLISI, G. Eudragit RS100 (R) nanosuspensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.16, n.1-2, Jul, p.53-61. 2002.
- PONS, M. N.; VIVIERA, H.; DELCOURA, V.; AUTHELINB, J.; PAILLÈRES-HUBERTB, L. Morphological analysis of pharmaceutical powders. **Powder Technology**, v.128, n.2-3, nov, p.276-286. 2002.
- PRISTA, N. L.; ALVES, C. A.; MORGADO, R.; LOBO, S. J. **Tecnologia Farmacêutica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1. 2003
- RAFFIN, R. P.; COLOME, L. M.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Preparation, characterization, and in vivo anti-ulcer evaluation of pantoprazole-loaded microparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.63, n.2, jun., p.198-204. 2006.
- ROBERT, P.; MARQUIS, M.; BARRON, C.; GUILLON, F.; SAULNIER, L. FT-IR investigation of cell wall polysaccharides from cereal grains. Arabinoxylan infrared assignment. **J. Agric. Food Chem.**, v.53, n.18, set., p.7014-7018. 2005.
- RUBINSTEIN, A. Approaches and opportunities in colon-specific drug-delivery. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v.12, n.2-3, jan., p.101-149. 1995.



- SATHYAN, G.; CHANCELLOR, M. B.; GUPTA, S. K. Effect of OROS (R) controlled-release delivery on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxybutynin chloride. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.52, n.4, out, p.409-417. 2001.
- SCHELLEKENZA, R. C. A.; STUURMANB, F. E.; VAN DER WEERT, F. H. J.; KOSTERINKA, J. G. W.; FRIJLINK, W. H. A novel dissolution method relevant to intestinal release behaviour and its application in the evaluation of modified release mesalazine products. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.30, n.1, out., p.15-20. 2007.
- SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.39, n.1, p.1-10. 2003.
- SINGH, S. K.; NAINI, V. Dosage forms: Non-parenteral. In: SWARBRICK, J. e BOYLAN, J. C. (Ed.). **Encyclopedia of Pharmaceutical Technology**. Nova Iorque: Marcel Dekker, v.2, 2002. p.749-761
- SINHA, V.; SINGH, A.; KUMAR, R. V.; SINGH, S.; KUMRIA, R.; BHINGE, J. Oral colon-specific drug delivery of protein and peptide drugs. **Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v.24, n.1, p.63-92. 2007.
- SINHA, V. R.; TREHAN, A. Biodegradable microspheres for protein delivery. **Journal of Controlled Release**, v.90, n.3, p.261-280. 2003.
- SOUSA, T.; PATERSON, R.; MOORE, V.; CARLSSON, A.; ABRAHAMSSON, B.; BASIT, A. W. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.363, n.1-2, p.1-25. 2008.
- STREUBEL, A.; SIEPMANN, J.; BODMEIER, R. Floating microparticles based on low density foam powder. **International Journal of Pharmaceutics**, v.241, n.2, Jul, p.279-292. 2002.
- STULZER, H. K.; TAGLIARI, M. P.; SILVA, M. A. S.; LARANJEIRA, M. C. M. Desenvolvimento, avaliação e caracterização físico-química de micropartículas constituídas de aciclovir/quitosana desenvolvidas pela técnica de spray-drying. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.6, set., p.866-871. 2007.
- SUN, J. X.; SUN, X. F.; SUN, R. C.; SU, Y. Q. Fractional extraction and structural characterization of sugarcane bagasse hemicelluloses. **Carbohydrate Polymers**, v.56, n.2, p.195-204. 2004.
- SUN, R. C.; FANG, J. M.; GOODWIN, A.; LAWTHOR, J. M.; BOLTON, A. J. Fractionation and characterization of polysaccharides from abaca fibre. **Carbohydrate Polymers**, v.37, n.4, Dec, p.351-359. 1998.
- SUN, X. F.; XU, F.; ZHAO, H.; SUN, R. C.; FOWLER, P.; BAIRD, M. S. Physicochemical characterisation of residual hemicelluloses isolated with cyanamide-activated hydrogen peroxide from organosolv pre-treated wheat straw. **Bioresource Technology**, v.96, n.12, p.1342-1349. 2005.

- TEWA-TAGNE, P.; BRIANÇON, S.; FESSI, H. Spray-dried microparticles containing polymeric nanocapsules: formulation aspects, liquid phase interactions and particles characteristics. **International Journal of Pharmaceutics**, v.325, n.1, nov., p.63-74. 2006.
- TORCHILIN, V. P. Multifunctional nanocarriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.58, n.14, p.1532-1555. 2006.
- VANDAMME, T. F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J. C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate Polymers**, v.48, n.3, p.219-231. 2002.
- VARDE, N. K.; PACK, D. W. Microspheres for controlled release drug delivery. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v.4, n.1, jan, p.35-51. 2004.
- VAZQUEZ, M. J.; ALONSO, J. L.; DOMINGUEZ, H.; PARAJO, J. C. Enhancing the potential of oligosaccharides from corncob autohydrolysis as prebiotic food ingredients. **Industrial Crops and Products**, v.24, n.2, set., p.152-159. 2006.
- VERMA, R. K.; GARG, S. Current status of drug delivery technologies and future directions. **Pharmaceutical Technology On-Line.**, v.2, n.25, p.1-14. 2001.
- VERNIER, G.; CORTOT, A.; GOWER-ROUSSEAU, C.; SALOMEZ, J. L.; COLOMBEL, J. F. Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases. **La Revue du Praticien**, v.55, n.9, maio, p.949-961. 2005.
- WASHINGTON, C. Drug release from microparticulate systems. In: BENITA, S. (Ed.). **Microencapsulation: Methods and industrial applications**. Nova Iorque: Marcel Dekker, 1996. p.155-181
- XU, F.; SUN, J. X.; LIU, C. F.; SUN, R. C. Comparative study of alkali- and acidic organic solvent-soluble hemicellulosic polysaccharides from sugarcane bagasse. **Carbohydrate Research**, v.341, n.2, fev., p.253-261. 2006.
- XU, F.; SUN, R. C.; SUN, X. F.; GENG, Z.; XIAO, B.; SUN, J. X. Analysis and characterization of acetylated sugarcane bagasse hemicelluloses. **International Journal of Polymer Analysis and Characterization**, v.9, n.4, Jul-Aug, p.229-244. 2004.
- YANG, L. Biorelevant dissolution testing of colon-specific delivery systems activated by colonic microflora. **Journal of Controlled Release**, v.125, n.2, p.77-86. 2008.
- YANG, L. B.; CHU, J. S.; FIX, J. A. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v.235, n.1-2, mar., p.1-15. 2002.
- YU, L. Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.48, n.1, p.27-42. 2001.
- ZARONI, M. **Polissacarídeos no desenvolvimento de péletes de teofilina de liberação colônica**. 2006. 118 f Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal do Paraná, Curitiba.

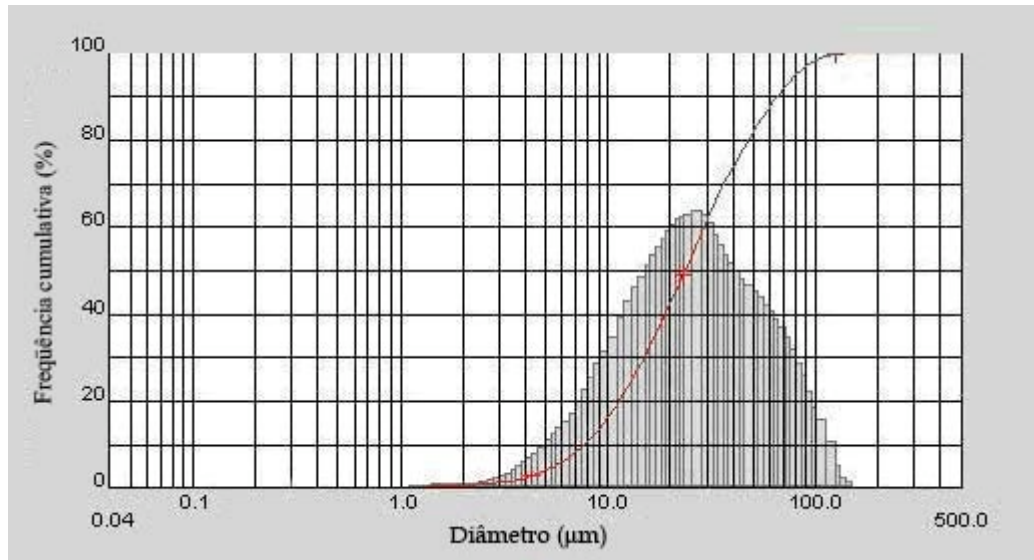
ZHANG, H.; ZOU, K.; SUN, H.; DUAN, X. A magnetic organic-inorganic composite: Synthesis and characterization of magnetic 5-aminosalicylic acid intercalated layered double hydroxides. **Journal of Solid State Chemistry**, v.178, n.11, p.3485-3493. 2005.

ZHANG, H. Y.; TANG, X.; LI, H. Y.; LIU, X. L. A lipid microsphere vehicle for vinorelbine: Stability, safety and pharmacokinetics. **International Journal of Pharmaceutics**, v.348, n.1-2, p.70-79. 2008.

## **8. ANEXOS**

---

---

**ANEXO 1****Distribuição granulométrica das partículas do pó de xilana**

## ANEXO 2

**Bandas de absorção obtidas através da espectroscopia na região do infravermelho e suas atribuições**

<b>Número de onda (cm<sup>-1</sup>)</b>	<b>Atribuição</b>
3405	Deformação axial OH associado a grupos polares
2920	Deformação axial CH de grupos CH <sub>2</sub> e CH <sub>3</sub>
1637	Deformação angular HOH devido a água de hidratação
1461	Deformação angular CH assimétrica de grupo CH <sub>3</sub>
1415	Deformação angular CH de grupo CH <sub>2</sub> adjacente a carbonila
1384	Deformação angular CH de grupo CH <sub>3</sub>
1157	Deformação axial CC e deformação axial COC e deformação angular C-OH
1044	Deformação axial CC e deformação axial CO de grupo lateral COH ao anel glicosídico
897	Deformação angular CH das ligações β-glicosídicas

## ANEXO 3

**TABELA A1 – Volumes empregados na determinação da densidade bruta e de compactação da xilana em pó**

	<b>Amostra 1</b>	<b>Amostra 2</b>	<b>Amostra 3</b>
<b>V<sub>0</sub> (mL)</b>	14,6	15,2	15,1
<b>V<sub>10</sub> (mL)</b>	13,1	13,7	13,6
<b>V<sub>500</sub> (mL)</b>	8,8	9,2	9,2
<b>V<sub>1250</sub> (mL)</b>	8,6	9,0	9,0

V<sub>0</sub> = Volume bruto; V<sub>10</sub> = Volume após 10 quedas; V<sub>500</sub> = Volume após 500 quedas; V<sub>1250</sub> = Volume após 1250 quedas

