



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DE BLENDA POLIMÉRICAS CONSTITUÍDAS POR GOMA XANTANA
E POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) RETICULADAS COM ÁCIDO CÍTRICO PARA
APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva

SAPIENTIA AEDIFICAT

**João Pessoa – PB - Brasil
Fevereiro/2016**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO DE BLENDA POLIMÉRICAS CONSTITUÍDAS POR GOMA XANTANA
E POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) RETICULADAS COM ÁCIDO CÍTRICO PARA
APLICAÇÃO EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**

Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva

Dissertação de mestrado apresentada por Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva, ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba, como parte integrante dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador (a): Dra. Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano

**João Pessoa – PB - Brasil
Fevereiro/2016**

S586e Silva, Ingrid Dantas Vasconcelos da.
Estudo de blendas poliméricas constituídas por goma xantana e poli (álcool vinílico) reticuladas com ácido cítrico para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos / Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva.- João Pessoa, 2016.
162f. : il.
Orientadora: Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN
1. Química. 2. Goma xantana. 3. Poli (álcool vinílico).
4. Ácido cítrico. 5. Liberação controlada - fármacos.

UFPB/BC

CDU: 54(043)

Estudos de blendas poliméricas constituídas por goma xantana e poli álcool vinílico reticuladas com ácido cítrico para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluna Ingrid Dantas Vasconcelos da Silva e aprovada pela banca examinadora em 25 de fevereiro de 2016.

Cláudia m. z. cristiano

Profa. Dra. Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano
Orientadora/Presidente

Profa. Itamara Farias Leite

Profa. Dra. Itamara Farias Leite
Examinadora

Karen Weber

Profa. Dra. Karen Cacilda Weber
Examinadora

À minha família e aos meus amigos

Agradecimentos

- ❖ A Deus, por toda força, coragem, por me guiar e abençoar.
- ❖ À minha família, meu pai Marcos, minha mãe Nevinha, minha irmã Isabella e meu irmão Igor, pelo amor, paciência, compreensão e inspiração.
- ❖ À Professora Dra. Cláudia Menegaz Zaccaron Cristiano, minha orientadora, por toda a partilha de saber, exigência, serenidade, apoio, confiança e cordialidade. Agradeço muitíssimo pela contribuição para minha formação acadêmica e pela oportunidade de desenvolver este trabalho.
- ❖ Ao Professor MSc. Pablo Queiroz Lopes pelas contribuições nos estudos de liberação controlada de fármacos, pelo conhecimento transmitido, pela disponibilidade, pelas conversas.
- ❖ À Professora Edeltrudes de Oliveira Lima pelo auxílio durante os ensaios de atividade biológica.
- ❖ Aos Professores Dra. Itamara Farias Leite, Dra. Karen Cacilda Weber e Dr. Ercules Epaminodas Sousa Teotonio pelas contribuições dadas ao trabalho.
- ❖ À Géssica Teixeira da Silva e toda sua família, por fazer parte da minha vida, por ser minha amiga, pela ajuda quando eu mais necessito, pela confiança e por me aturar durante esses anos.
- ❖ À Yolanda Cavalcante e a Iran Ferreira pela amizade, pelas saídas e por compartilhar momentos felizes.
- ❖ Aos meninos do grupo das panelinhas Thyago e Germano pelo apoio e auxílio durante o desenvolvimento do trabalho.

- ❖ Às minhas amigas farmacêuticas Géssica Teixeira, Rafaelly de Oliveira, Nayara Cavalcante e Raphaela Francelino pela cordialidade e estima.
- ❖ A todos do Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de superfície (LCCQS) por terem me acolhido e pela amizade.
- ❖ À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro na concessão da bolsa.
- ❖ Aos Laboratórios de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM), Combustíveis e Materiais (LACOM), do Departamento de Química (UFPB), e Solidificação Rápida (LSR), do Departamento de Engenharia de Materiais (UFPB), pelo auxílio nas análises dos filmes poliméricos.
- ❖ À Universidade Federal da Paraíba e todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ).
- ❖ Agradeço imensamente a todos que contribuíram direta e indiretamente para a realização desse trabalho.

*“You taught me the courage of stars before you left
How light carries on endlessly, even after death
With shortness of breath, you explained the infinite
How rare and beautiful it is to even exist”*

Sleeping at last

Resumo

Blendas poliméricas representam uma forma rápida e econômica para obtenção de novos materiais e vêm atraindo bastante atenção. A goma xantana (GX) e o poli (álcool vinílico) (PVA) são polímeros de interesse devido as suas propriedades. O alto caráter hidrofílico desses materiais limitam suas aplicações, por isso eles precisam passar pelo processo de reticulação. Neste trabalho foram preparados e caracterizados filmes poliméricos (1% m/v) constituídos por goma xantana e poli (álcool vinílico) sem agente reticulante e reticulados com ácido cítrico (AC) pelo método da evaporação do solvente para aplicação na área de liberação controlada de fármacos. Os dados de espectroscopia de infravermelho sugeriram possíveis interações entre os polímeros na blenda e a incorporação do reticulante na matriz polimérica. A microscopia eletrônica de varredura revelou que as superfícies dos filmes são lisas e homogêneas, mesmo com a adição do agente reticulante. Os ensaios de solubilidade, intumescimento e permeabilidade ao vapor de água mostraram o sinergismo das propriedades dos polímeros na blenda e que o ácido cítrico atribuiu aos filmes resistência à água. As composições mostraram-se estáveis em atmosfera inerte (N_2), e os filmes reticulados com ácido cítrico exibiram melhor estabilidade térmica quando comparados com os sem reticulante. O estudo de cinética de degradação térmica complementou os resultados de análise térmica mostrando que os filmes de poli (álcool vinílico) são mais estáveis e que o agente reticulante aumentou as propriedades térmicas dos filmes. Os ensaios de biodegradabilidade em solo mostraram maior degradação para as blendas poliméricas em um período de 160 dias. Os filmes não demonstraram atividade antimicrobiana frente aos microrganismos estudados. A aplicação dos filmes reticulados com ácido cítrico na área de liberação controlada mostrou que o mecanismo de liberação de paracetamol, propranolol e fluconazol foi controlado principalmente por difusão, intumescimento e relaxamento das cadeias poliméricas, apresentando perfis de liberação constantes em 24 h, demonstrando que os filmes desenvolvidos são materiais promissores para liberação controlada de fármacos.

Palavras-chave: goma xantana, poli (álcool vinílico), ácido cítrico, liberação controlada de fármacos.

Abstract

Polymer blends are a prompt and economical way to obtain new materials and have attracted considerable interest. Xanthan gum (GX) and poly (vinyl alcohol) (PVA) are polymers of great interest because of their properties. The high hydrophilic nature of these materials limits their applications, so they need to be submitted to the crosslinking process. In this work were prepared and characterized polymeric films (1% w / v) consisting of xanthan gum and poly (vinyl alcohol) without crosslinking agent and crosslinked with citric acid (CA) by casting for use in controlled drug release. The infrared analysis demonstrated possible interactions between the polymers in the blend and the incorporation of crosslinker into the polymer matrix. The scanning electron microscope revealed that the surfaces of the films are smooth and homogeneous even with the addition of crosslinking agent. The solubility, swelling and permeability to water vapor tests showed synergism between properties of polymers in the blend and citric acid attributed to the film water resistance. The compositions are stable in an inert atmosphere (N₂), and films crosslinked with citric acid exhibited better thermal stability when compared with no crosslinking. The thermal degradation kinetics study complemented the results of thermal analysis showing that the PVA films are more stable and the crosslinking agent has improved thermal properties of the films. Biodegradability tests in soil revealed greater degradation to the polymer blends over a period of 160 days. The films exhibited no antimicrobial activity against the microorganisms studied. The application of crosslinked films with citric acid on controlled drug release showed that acetaminophen, propranolol and fluconazole release mechanism was controlled primarily by diffusion, swelling and relaxation of the polymer chains, with constant release profiles for 24 h, demonstrating that the developed films are promising materials for controlled drug release.

Keywords: xanthan gum, poly (vinyl alcohol), citric acid, controlled release of drugs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação dos monômeros formando uma cadeia polimérica	8
Figura 2. Exemplos de aplicações de polímeros como biomateriais na área biomédica	9
Figura 3. Representação da bactéria <i>X. campestris</i> (a) e estrutura da goma xantana (b)	12
Figura 4. Estrutura química da goma xantana	13
Figura 5. Estrutura química do PVA e do seu monômero	15
Figura 6. Estrutura do PVA e do PVA parcialmente hidrolisado	15
Figura 7. Processo de obtenção do PVA: polimerização do acetato de vinila seguida de hidrólise	16
Figura 8. Formação da blenda polimérica	18
Figura 9. Gráfico da classificação da compatibilidade de materiais quanto às suas propriedades	19
Figura 10. Representação das interações através de ligações de hidrogênio em blendas formadas por GX/PVA	22
Figura 11. Estrutura química do ácido cítrico	25
Figura 12. Formação do anidrido reativo após aquecimento do AC	26
Figura 13. Reticulação da GX pelo AC	26

Figura 14. Formação do anidrido reativo e esterificação do AC com o PVA (o P em vermelho representa o PVA)	27
Figura 15. Esterificação do AC com o PVA	27
Figura 16. Processo de formação de filmes poliméricos pelo método de evaporação do solvente	29
Figura 17. Gráfico da variação na concentração do fármaco pelo tempo. Perfil farmacocinético associado com o mecanismo de liberação convencional e controlada de fármacos.....	32
Figura 18. Mecanismos de liberação de fármacos por difusão, intumescimento ou erosão	33
Figura 19. Representação da célula de Franz.....	37
Figura 20. Fórmula estrutural do paracetamol.....	43
Figura 21. Estrutura química do propranolol	44
Figura 22. Estrutura química do fluconazol	46
Figura 23. Esquema de preparação dos filmes poliméricos	50
Figura 24. Espectros de infravermelho obtidos para os filmes formados por GX e PVA não reticulados (a), reticulados com 20 (b) e 30% (c) de ácido cítrico.....	63
Figura 25. Micrografias para os filmes de GX e PVA não reticulados (aumento 3000x)	66
Figura 26. Micrografias para os filmes de GX e PVA reticulados com AC (20 e 30%) (aumento 3000x)	67

- Figura 27.** Cinética de intumescimento dos filmes constituídos por GX/PVA reticulados com 20 (a) e 30% (b) de ácido cítrico em diferentes tempos de imersão em água 71
- Figura 28.** Intumescimento das cadeias poliméricas. Relação da concentração de AC com o intumescimento 73
- Figura 29.** Curvas termogravimétricas (a) e suas derivadas (DTG) (b) obtidas para os filmes de GX e PVA não reticulados analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C. 79
- Figura 30.** Curvas termogravimétricas e suas derivadas (DTG) obtidas para os filmes de GX e PVA reticulados com 20% de AC analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C. 80
- Figura 31.** Curvas termogravimétricas e suas derivadas (DTG) obtidas para os filmes de GX e PVA reticulados com 30% de AC analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C. 81
- Figura 32.** DTG obtidas para as diferentes composições de filmes poliméricos analisados sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C 85
- Figura 33.** Curvas TG para filmes de GX nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico $\log \beta$ versus $1/T$ para GX (b) e o gráfico da função $G(X)$ pelo tempo reduzido (c)..... 88
- Figura 34.** Filmes não reticulados constituído por GX (1), GX/PVA (2) e PVA (3) antes de serem submetidos ao ensaio de degradação em solo (a). Filmes não reticulados constituídos por GX (1), GX/PVA (2) e PVA (3) após 14 dias de exposição do solo (b) 90
- Figura 35.** Biodegradação em solo (perda de massa) das composições reticuladas com 20 e 30% AC 92

- Figura 36.** Resultado da avaliação da atividade biológica dos filmes poliméricos: GX/AC (20 %) (1), GX/PVA/AC (20%) (2), PVA/AC (20%) (3), GX (4), GX/PVA (5), e PVA (6) contra *S. aureus* ATCC-6538 pelo método de difusão em meio sólido-disco95
- Figura 37.** Resultado da avaliação da atividade biológica dos filmes poliméricos: GX/AC (20 %) (1), GX/PVA/AC (20%) (2), PVA/AC (20%) (3) (a), GX/AC (30 %) (4), GX/PVA/AC (30%) (5), PVA/AC (30%) (6), contra *C. albicans* ATCC-76485 pelo método de difusão em meio sólido-disco96
- Figura 38.** Perfis de liberação/permeação do paracetamol a partir dos filmes de GX/PVA reticulado com ácido cítrico. Gráfico da quantidade cumulativa de paracetamol liberado (Q , $\mu\text{g cm}^{-2}$) pelo tempo (h) (a). Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) (b). As barras de erros indicam a variabilidade a partir de três replicatas ($n=3$).99
- Figura 39.** Perfis de liberação/permeação do propranolol a partir dos filmes de GX/PVA reticulado com ácido cítrico. Gráfico da quantidade cumulativa de propranolol liberado (Q , $\mu\text{g/cm}^2$) pelo tempo (h) (a). Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) (b)..... 104
- Figura 40.** Perfis de liberação do fluconazol a partir dos filmes de GX/PVA reticulado com ácido cítrico. Gráfico da quantidade cumulativa de fluconazol liberado (Q , $\mu\text{g/cm}^2$) pelo tempo (h) (a). Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) (b) 108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Modelos matemáticos aplicados em sistemas de liberação controlada de fármacos.....	39
Tabela 2. Solubilidade e intumescimento para os sistemas estudados	69
Tabela 3. Permeabilidade ($\times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$) ao vapor de água obtidas para os filmes estudados	74
Tabela 4. Parâmetros termogravimétricos obtidos para os filmes formados por GX e PVA não reticulados e reticulados com ácido cítrico	78
Tabela 5. Valores de T_M referentes ao segundo estágio de perda de massa para as diferentes composições de filmes poliméricos em diferentes taxas de aquecimento (β).....	86
Tabela 6. Parâmetros cinéticos determinados pelo método de Ozawa	88
Tabela 7. Perda de massa percentual para os filmes poliméricos GX/PVA/AC após ensaio de degradação em solo.	91
Tabela 8. Avaliação da atividade biológica para os filmes poliméricos contra bactérias e leveduras através da técnica de difusão em meio sólido-disco.	94
Tabela 9. Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do paracetamol.....	100
Tabela 10. Cinética de liberação do paracetamol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi...	101

Tabela 11. Cinética de liberação do paracetamol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale.....	102
Tabela 12. Expoente de liberação n da Equação de Kormeyer-Peppas e os mecanismos de liberação de fármaco associados.....	103
Tabela 13. Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do propranolol.....	105
Tabela 14. Cinética de liberação do propranolol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi.....	106
Tabela 15. Cinética de liberação do propranolol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale.....	106
Tabela 16. Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do fluconazol.....	109
Tabela 17. Cinética de liberação do fluconazol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi.....	109
Tabela 18. Cinética de liberação do fluconazol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale.....	110

SUMÁRIO

1. Introdução	2
1.2 Objetivos	5
1.2.1 Objetivo geral	5
1.2.2 Objetivos específicos.....	5
2. Revisão bibliográfica	8
2.1 Polímeros	8
2.1.1 Goma xantana (GX)	11
2.1.2 Poli (álcool vinílico).....	14
2.2 Blendas poliméricas	18
2.3 Agente reticulante	23
2.3.1 Ácido cítrico (AC).....	24
2.4 Filmes poliméricos.....	28
2.5 Sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC's).....	30
2.5.1 Sistemas terapêuticos transdérmicos	34
2.6 Metodologias de estudo In vitro para formulações transdérmica	36
2.7 Modelos cinéticos.....	38
2.8 Fármacos incorporados em sistemas de liberação controlada.....	42
2.8.1 Paracetamol	42
2.8.2 Propranolol	44
2.8.3 Fluconazol	45
3. Metodologia	48
3.1 Reagentes.....	48
3.2 Preparação dos filmes poliméricos.....	49
3.2.1 Preparação dos filmes poliméricos 1% (m/v)	49
3.2.2 Preparação dos filmes reticulados com AC 1% (m/v).....	50
3.3 Caracterização dos filmes poliméricos	51
3.3.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)....	51
3.3.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	51
3.3.3 Ensaio de solubilidade e intumescimento.....	51
3.3.4 Ensaio de permeabilidade ao vapor de água (P_{VA})	52
3.3.5 Análise termogravimétrica (TGA)	54

3.3.6 Estudo cinético de degradação térmica.....	54
3.3.7 Ensaios de biodegradabilidade em solo	55
3.4 Aplicação dos filmes poliméricos.....	56
3.4.1 Avaliação da atividade biológica	56
3.4.2 Ensaios de liberação controlada de fármacos.....	57
3.4.2.1 Preparação do tampão fosfato PBS pH 7,4.....	57
3.4.2.2 Construção da curva analítica para o paracetamol, propranolol e fluconazol	58
3.4.2.3 Ensaios de liberação controlada de fármacos in vitro... ..	58
3.4.2.4 Estudo da cinética de liberação dos fármacos	60
4. Resultados e Discussão para a caracterização dos filmes poliméricos.	62
4.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	62
4.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	66
4.3 Ensaios de solubilidade e intumescimento.....	69
4.4 Ensaios de permeabilidade ao vapor de água (P_{VA})	74
4.5 Análise termogravimétrica (TGA)	78
4.6 Estudo cinético de degradação térmica	86
4.7 Ensaios de biodegradabilidade em solo.....	90
5. Resultados e Discussão para aplicação dos filmes poliméricos.....	94
5.1 Avaliação da atividade biológica	94
5.2 Ensaios de liberação controlada in vitro para os fármacos e aplicação dos modelos cinéticos.....	98
6. Conclusões e perspectivas	112
6.1 Conclusões.....	112
6.2 Perspectivas.....	114
REFERÊNCIAS.....	115
ANEXOS	137

Capítulo 1

Introdução



1. Introdução

Polímeros são substâncias macromoleculares constituídas por monômeros covalentemente ligados. Estes fazem parte da nossa vida cotidiana e vêm sendo usados como biomateriais na área biomédica em diferentes aplicações, como por exemplo, lentes de contato, engenharia de tecidos, próteses, suturas biodegradáveis e em sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC's) (LIECHTY *et al.*, 2012).

O foco da indústria farmacêutica esteve por muito tempo na síntese de novas moléculas com atividade farmacológica mais eficiente e eficaz do que as que se encontram no mercado. Porém, houve um aumento também em estudos direcionados à tecnologia farmacêutica, na forma como os fármacos são vetorizados, veiculados e liberados.

Diversas pesquisas buscam novas alternativas tecnológicas que elevem a eficácia terapêutica de substâncias ativas que possuam baixa biodisponibilidade e reduzam efeitos colaterais provocados por alguns fármacos (LANGER, 2004; CHORILLI *et al.*, 2007; JOHN, 2014). Uma vez que a síntese de novos fármacos é um processo dispendioso, a possibilidade de manipular fármacos já existentes e associá-los a sistemas de liberação controlada confere a estes sistemas atenção especial do ponto de vista mercadológico, tornando-se um tema de destaque, no setor farmacêutico, devido aos benefícios terapêuticos e as vantagens econômicas (JOHN, 2014).

A fusão da ciência polimérica com as ciências farmacêuticas conduziu para um avanço em termos de inovação e no *design* e desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos. Dentre esses sistemas podemos citar as micelas, lipossomas, emulsões, micropartículas, nanopartículas e sistemas poliméricos.

Nos últimos anos, o uso de polímeros na área de liberação controlada de fármacos vem sendo bastante estudado devido a sua variabilidade, versatilidade e propriedades (GURU *et al.*, 2010; BUENO *et al.*, 2013). Dentre os sistemas de liberação, os terapêuticos transdérmicos vêm sendo muito utilizados (LANGER, 2004; AULTON, 2005; CHORILLI *et al.*, 2007; SWARBRICK, 2007; JOHN, 2014). A liberação de fármacos através da pele tem sido um conceito promissor, por causa do

fácil acesso, extensa área da pele, vasta exposição ao sistema circulatório e linfático e natureza não invasiva do tratamento (CHORILLI *et al.*, 2007).

Os sistemas de liberação controlada de fármacos oferecem vantagens quando comparados com os sistemas convencionais de administração de fármacos (comprimidos, cápsulas, spray e outros). Nos sistemas convencionais, a concentração do fármaco na corrente sanguínea apresenta um aumento, atinge um pico máximo e depois declina. Os sistemas de liberação controlada são desenvolvidos para prolongar o tempo de liberação do fármaco, mantendo a concentração plasmática na faixa terapêutica, reduzindo o número de doses administradas, diariamente. Além, de serem convenientes ao paciente do ponto de vista clínico, em relação ao conforto e adesão ao tratamento (LYRA, 2007; LEE; YEO, 2015).

Os polímeros vêm sendo empregados em sistemas de liberação controlada modulando a liberação de fármacos. Filmes ou membranas poliméricas para aplicação transdérmica têm sido amplamente aplicados e representam uma nova abordagem nessa área, se apresentando como alternativa às formas convencionais de administração de fármacos (CHORILLI *et al.*, 2007; LYRA, 2007). Uma grande variedade de polímeros naturais e sintéticos tem sido empregada na preparação de sistemas de transporte de princípios ativos.

Polímeros naturais são materiais promissores, sendo os polissacarídeos muito utilizados por causa da sua biocompatibilidade com sistemas biológicos. A goma xantana (GX) é um polissacarídeo de alta massa molar produzido pela bactéria *Xanthomonas campestris*, apresenta capacidade de formar filmes e vem sendo utilizada como matriz hidrofílica para liberação controlada de fármacos (DUMITRIU, 2005).

O poli (álcool vinílico) (PVA) é um polímero sintético com diversas aplicações na área biomédica, apresenta excelente capacidade formadora de filmes e propriedades de barreira. Investigações científicas têm sugerido a associação de polímeros naturais e sintéticos na tentativa de otimizar a especificidade de liberação de compostos envolvidos em sistemas terapêuticos (CHALÉAT *et al.*, 2012).

Durante os últimos anos vêm crescendo as pesquisas na área de polímeros e uma grande atenção tem sido dada ao estudo de blendas poliméricas e obtenção de novos materiais baseados na associação de dois ou mais polímeros (BUENO *et al.*, 2013). Blendas de polímeros naturais e sintéticos tem se mostrado uma alternativa

viável para o desenvolvimento de novos materiais, pois é possível trabalhar diversas propriedades a fim de viabilizar as características específicas para cada aplicação (COSTA JR; MANSUR, 2008).

A goma xantana e o poli (álcool vinílico) foram os polímeros escolhidos neste trabalho devido as suas propriedades de atoxicidade e biocompatibilidade (JIANGA *et al.*, 2012). Para que materiais constituídos por polímeros hidrofílicos possam ser aplicados é preciso que eles sejam modificados. Geralmente, utilizam-se agentes reticulantes que promovem ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas aumentando a resistência dos materiais à água. Entre os reticulantes utilizados, o ácido cítrico (AC) tem sido bastante estudado (GYAWALI *et al.*, 2010).

Estudos sobre as propriedades da GX e PVA e interação com outros polímeros já foram reportados (ZENG, 2004; VENDRUSCOLO *et al.*, 2005; FUKUDA *et al.*, 2006; PHAECHAMUD; RITTHIDEJ, 2007; KANATT *et al.*, 2012; GUPTA *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014).

Porém, há poucas informações sobre as propriedades das blendas formadas por GX/PVA (KUMAR *et al.*, 2007; BHUNIA, *et al.*, 2013) e não foram reportados estudos de blendas constituídas por GX/PVA reticulados com ácido cítrico.

Nesse contexto, foram preparados e caracterizados filmes poliméricos constituídos por goma xantana e poli (álcool vinílico) na ausência de agente reticulante e quimicamente reticulados com ácido cítrico. Os filmes obtidos foram aplicados na área de liberação controlada de fármacos.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem por objetivo preparar e caracterizar filmes poliméricos formados a partir de goma xantana (GX) e poli (álcool vinílico) (PVA) não reticulados e quimicamente reticulados com ácido cítrico (AC) visando aplicação na área de liberação controlada de fármacos.

1.2.2 Objetivos específicos

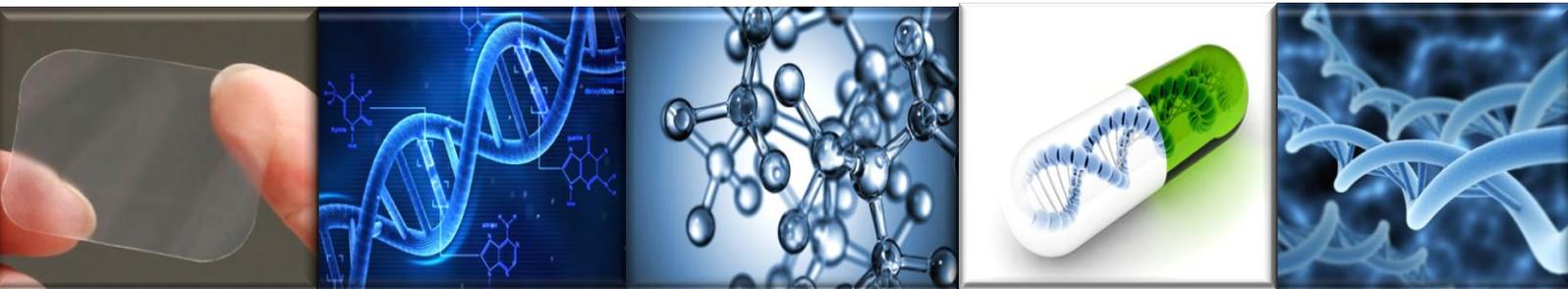
- Preparar filmes constituídos por goma xantana e poli (álcool vinílico) na ausência e presença de agente reticulante.
- Caracterizar os principais grupos químicos nos filmes poliméricos, estudar as interações e miscibilidade entre os polímeros na blenda, e investigar o processo de reticulação através de Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).
- Analisar a morfologia dos filmes poliméricos através de Microscopia eletrônica de varredura (MEV).
- Avaliar a solubilidade e o grau de intumescimento dos filmes reticulados.
- Avaliar a absorção e a permeabilidade ao vapor de água dos filmes poliméricos.
- Estudar a estabilidade térmica dos filmes sob atmosfera inerte através de análise termogravimétrica (TGA).
- Investigar a influência do agente reticulante na estabilidade dos filmes poliméricos através de análise termogravimétrica (TGA).
- Estudar a cinética de degradação térmica dos filmes.
- Estudar a biodegradabilidade dos filmes poliméricos em solo.
- Avaliar a atividade biológica dos filmes poliméricos.
- Realizar ensaios de liberação controlada de fármacos a partir dos filmes reticulados e analisar a permeação *in vitro* utilizando célula de Franz, com

auxílio de espectrofotometria de absorção nas regiões ultravioleta (UV) e visível.

- Estudar a cinética de liberação de fármacos através dos filmes poliméricos.

Capítulo 2

Revisão bibliográfica



2. Revisão bibliográfica

2.1 Polímeros

Os polímeros são substâncias moleculares constituídas por cadeias longas formadas pela repetição de pequenas unidades relativamente simples, os monômeros, que estão ligados entre si por ligações covalentes, originando uma molécula de alta massa molar (Figura 1). Estruturalmente as cadeias poliméricas podem ser lineares, ramificadas ou com ligações cruzadas (SPINACÉ; PAOLI, 2005).

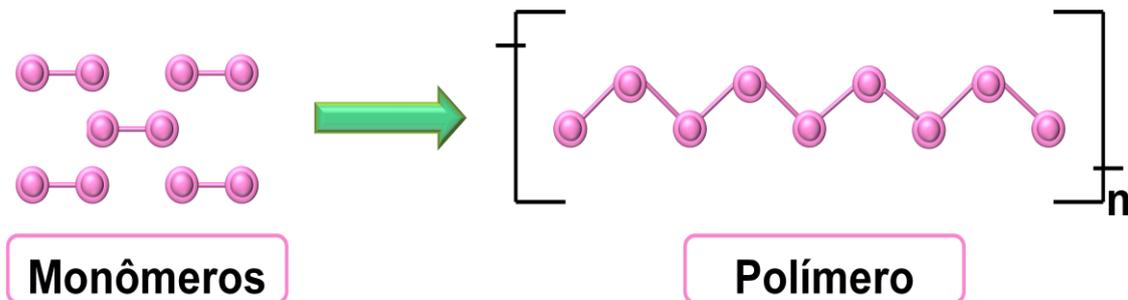


Figura 1. Representação dos monômeros formando uma cadeia polimérica.

Polímeros podem ser classificados como homopolímeros (constituídos pela mesma unidade de repetição) e copolímeros (formados por duas ou mais unidades diferentes). Quanto ao processo de preparação, estes são classificados como polímeros de adição, copolímeros ou polímeros de condensação. De acordo com sua estrutura podem ser considerados termoplásticos ou termofixos. Em relação ao seu comportamento mecânico classificam-se como plásticos, elastômeros e fibrosos (FRANCHETTI; MARCONATO, 2006).

Os polímeros também podem ser classificados como naturais, semissintéticos e sintéticos. Os polímeros naturais, chamados de biopolímeros, são formados na natureza durante o ciclo de vida de alguns organismos, envolvendo processos catalisados por enzimas e crescimento das cadeias por reações de polimerização, como exemplos de biopolímeros podemos citar o amido, a celulose, quitina e outros. Os polímeros sintéticos correspondem ao agrupamento de monômeros por reações de polimerização (adição ou condensação) formando macromoléculas, como

poliamidas, poliuretanas, poliésteres, entre outros. Os polímeros vêm sendo aplicados, principalmente, como biomateriais na área biomédica (HOFFMAN, 2002).

Biomateriais têm sido definidos como materiais de origem natural ou sintética, que são passíveis de serem utilizados, adaptados para uso médico, destinados a fazer interface com sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do corpo. Para serem usados como biomateriais, estes não devem produzir respostas biológicas adversas, nem serem tóxicos ou carcinogênicos (HELMUS *et al.*, 2008).

Os biomateriais podem ser classificados, quanto ao tipo de material, em sintéticos (cerâmicos, metais, polímeros sintéticos), naturais (colágeno, queratina, polissacarídeos) e compósitos (compostos por mais de um tipo de material). As suas aplicações na área da saúde são vastas (Figura 2), como por exemplo, em oftalmologia (na criação de novas lentes de contato), ortopedia, cardiologia e cirurgia cardiovascular, materiais para reparação de tecidos e sistemas de liberação controlada de fármacos (WU *et al.*, 2005; QIU; PARK, 2001; HOFFMAN, 2002).

Os polímeros têm atraído considerável atenção para aplicação na área farmacêutica, em sistemas de liberação modificada de fármacos, dada a potencialidade de seu uso.

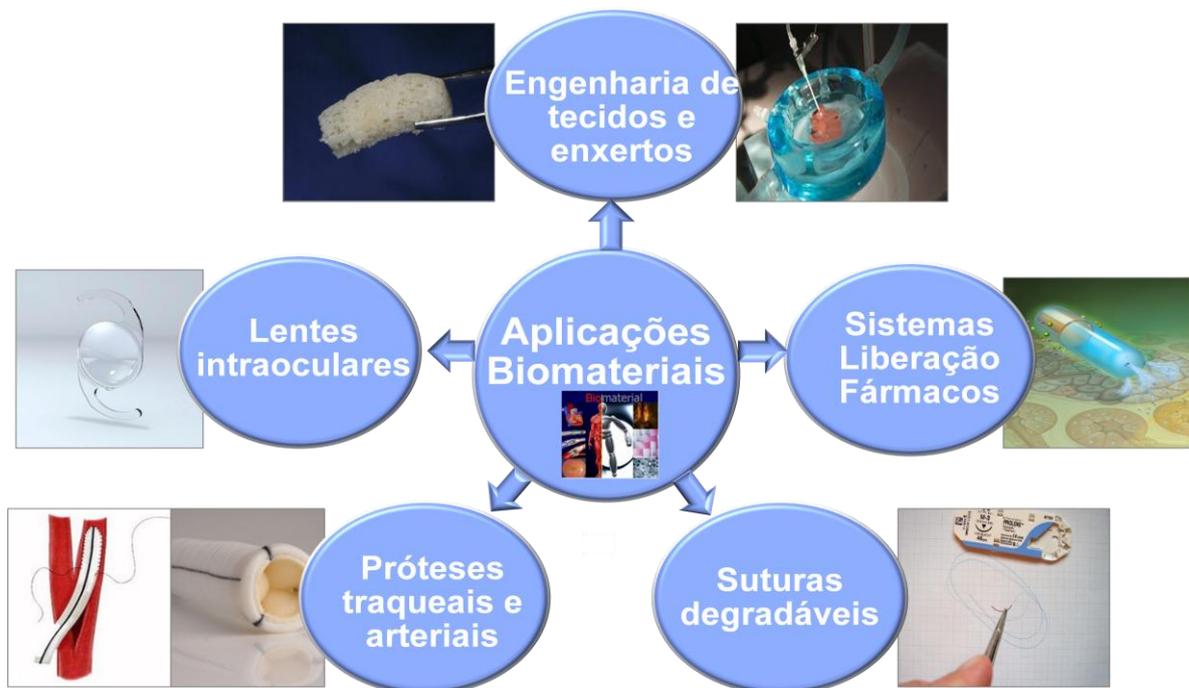


Figura 2. Exemplos de aplicações de polímeros como biomateriais na área biomédica (Fonte: Adaptado de WU *et al.*, 2005; QIU; PARK, 2001).

Materiais poliméricos já vêm sendo aplicados como excipientes na preparação de medicamentos e cosméticos, atuando como diluentes, aglutinantes, agentes complexantes, emulsificantes, dispersantes e estabilizantes. Quando apresentam baixo grau de toxicidade, os materiais poliméricos são amplamente utilizados em formulações farmacêuticas, como veículos, atuando como uma espécie de barreira física ou química, e dependendo das características de barreira é realizado o controle da liberação do fármaco (PALMIERE, 2002).

A seleção do polímero a ser empregado está condicionada à natureza do princípio ativo que se pretende incorporar no sistema. Assim, quando o fármaco é de natureza hidrofílica recorre-se, em geral, a polímeros de natureza apolar. Quando se trata de agentes ativos hidrofóbicos, deve selecionar polímeros de natureza hidrofílica (PALMIERE, 2002). A escolha adequada dos polímeros na formulação pode permitir flexibilidade nas fases de intumescimento, difusão, erosão e liberação controlada de substâncias ativas (LOPES *et al.*, 2005; REDESCHI, 2006; VILLANOVA *et al.*, 2010).

Uma grande variedade de polímeros naturais, sintéticos e semissintéticos pode ser utilizada para a obtenção de sistemas poliméricos. Filmes poliméricos destinados ao revestimento farmacêutico têm sido aplicados aos sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC's). Pesquisas têm sugerido a associação de polímeros sintéticos com naturais, na tentativa de aperfeiçoar a especificidade de liberação de novos compostos envolvidos em sistemas terapêuticos (LOPES *et al.*, 2005). As características e propriedades dos materiais poliméricos precisam ser conhecidas e estudadas durante o desenvolvimento de tais sistemas, uma vez que muitos dos resultados obtidos em relação ao perfil de liberação de um fármaco estão diretamente relacionados com as propriedades do polímero, assim como às interações existentes entre o fármaco e o polímero (REDESCHI, 2006).

Polímeros naturais como peptídeos, proteínas e polissacarídeos podem ser utilizados em sistemas poliméricos de liberação de princípios ativos. Vários polissacarídeos vêm sendo estudados, como materiais de revestimento, hidrogéis, filmes poliméricos de liberação controlada para aplicação transdérmicas, microesferas, nanopartículas e em outras aplicações na tecnologia farmacêutica (VALENTA; SCHULTZ, 2004; REDESCHI, 2006; VILLANOVA, 2010). Em relação aos polissacarídeos utilizados na elaboração de produtos farmacêuticos vêm se destacando o ácido hialurônico, amido, alginato, heparina, quitosana, gelatina e as

gomas (pululana, carragena, guar e xantana). Dentre os polissacarídeos que vêm sendo aplicados na área de liberação de fármacos podemos citar a goma xantana (KOLA; KUMAR, 2013).

Os polímeros sintéticos também vêm sendo aplicados na área biomédica em dispositivos de liberação de agentes ativos. Estes são altamente eficazes na formulação de vários hidrogéis como enxertos biomédicos, implantes e sistemas transdérmicos, uma vez que proporcionam uma excelente combinação de propriedades físico-químicas e mecânicas (GAO *et al.*, 2009).

Uma série de dispositivos biomédicos, como enxertos ou implantes, pode ser desenvolvida utilizando polímeros naturais, porém é mais difícil obter formas transdérmicas de liberação de fármacos, a partir destes polímeros, devido as suas pobres forças coesivas (TANG *et al.*, 2009). Assim, foi percebido que o uso de polímeros sintéticos é necessário sob tais circunstâncias, sendo a mistura entre polímeros naturais e sintéticos uma opção aceitável para contornar esse tipo de problema e se obter sistemas transdérmicos viáveis (ZHAO *et al.*, 2003).

Como exemplos de polímeros sintéticos temos poli (acrilamida) (PAm), polietilenoglicóis (PEG), o poli (álcool vinílico) PVA, poli (ácido láctico) PLA e copolímeros diversos (VILLANOVA *et al.*, 2010). Entre os polímeros semissintéticos utilizados em formulações farmacêuticas de liberação controlada podem ser citados também os derivados da celulose como: metilcelulose, carboximetilcelulose e hidroxietilcelulose. Dentre os sintéticos, o PVA tem sido estudado devido a sua aplicabilidade em sistemas de liberação de fármacos.

2.1.1 Goma xantana (GX)

A goma xantana é um polissacarídeo extracelular, ramificado, aniônico, sintetizado por diferentes tipos de cepas da bactéria *Xanthomonas campestris* e por outras espécies de *Xanthomonas* (SUTHERLAND, 1993; DUMITRIU, 2005). A *X. campestris* é uma bactéria fitopatogênica gram-negativa que tem a capacidade de infectar diversas espécies de plantas (GARCÍA-OCHOA *et al.*, 2000; BRANDÃO *et al.*, 2010). Quando esta bactéria infecta a planta, ela produz a goma xantana (Figura 3) (FONTANIELLA *et al.*, 2002; MORRIS, 2006; SWORN, 2009).

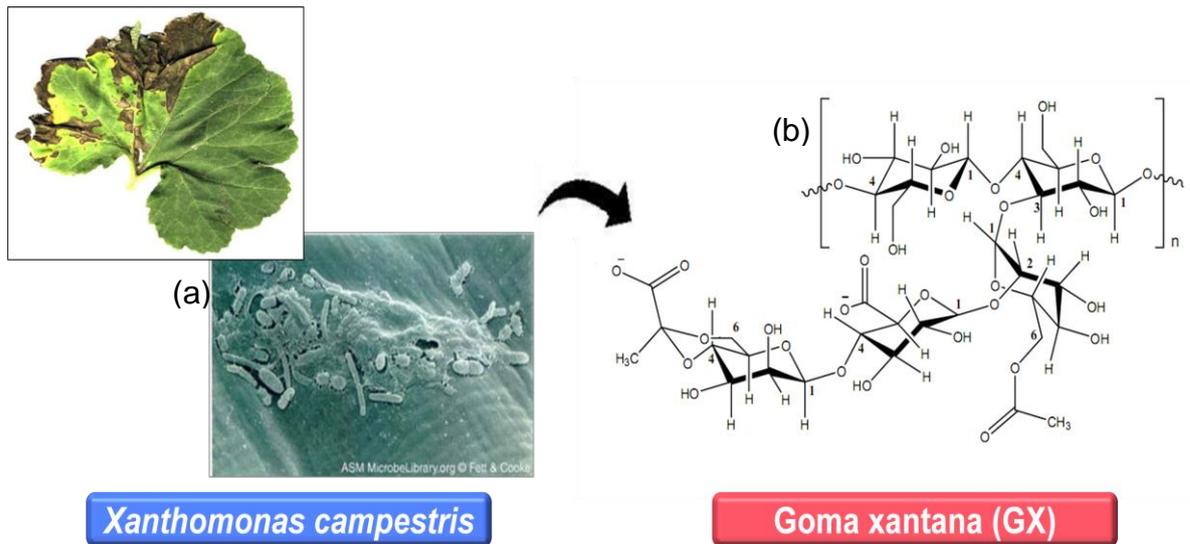


Figura 3. Representação da bactéria *X. campestris* (a) e estrutura da goma xantana (b) (Fonte: Adaptado de BUENO *et al.*, 2013).

Xanthomonas campestris pv. *campestris* corresponde à linhagem NRRL B-1459 que tem sido utilizada para a produção industrial de goma xantana e estudada por diferentes pesquisadores (GILS *et al.*, 2009; SUTHERLAND, 1993). Comercialmente, a goma xantana é produzida por fermentação aeróbica, em um meio contendo carboidratos (GARCÍA-OCHOA *et al.*, 2000; KUMAR *et al.*, 2007). No final da fermentação, a goma xantana é recuperada pela precipitação em álcool isopropílico. Depois o produto é seco, pulverizado e embalado (LUVIELMO; SCAMPARINI, 2009).

A estrutura da goma xantana, Figura 4, consiste de uma cadeia linear principal formada por duas unidades de glicose, unidas por ligações $\beta(1\rightarrow4)$, e substituída em O-3, a cada unidade alternada de glicose, por uma cadeia lateral composta de um trissacarídeo (FITZPATRICK *et al.*, 2013). A cadeia lateral consiste de um ácido glicurônico entre duas unidades de manose. A unidade de manose terminal pode ser substituída por um grupamento piruvato, e a unidade de manose adjacente à cadeia principal pode estar acetilada em C-6 (BUENO *et al.*, 2013). O caráter aniônico da GX é devido à presença de ácidos orgânicos, como os grupos de ácido glicurônico e pirúvico, presentes na sua cadeia lateral.

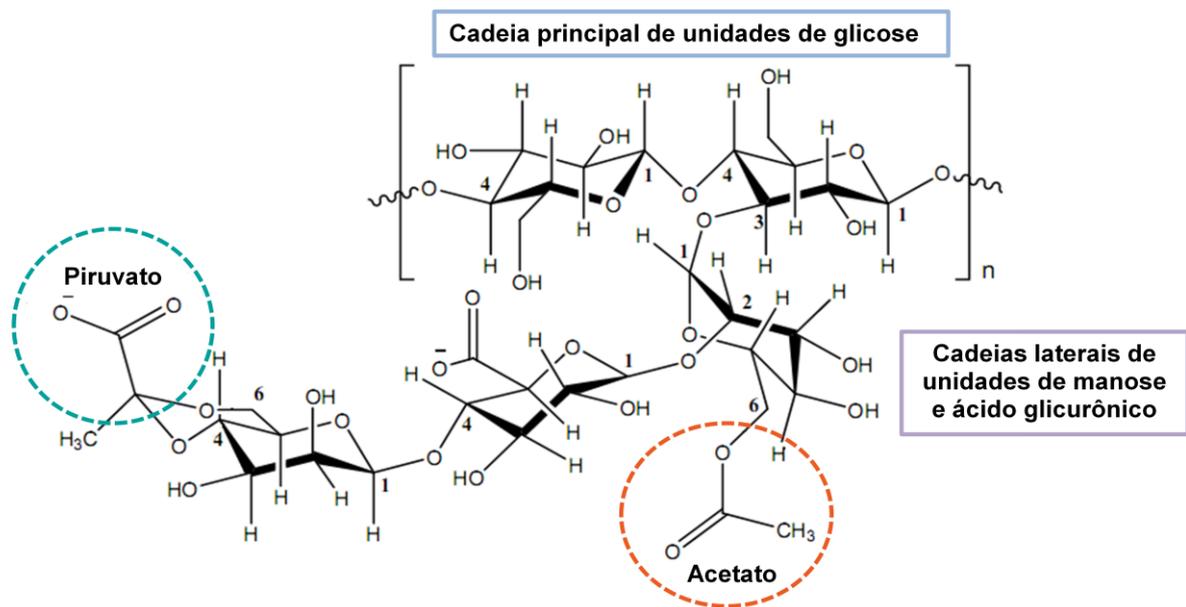


Figura 4. Estrutura química da goma xantana (Fonte: Adaptado de BUENO *et al.*, 2013).

A goma xantana é caracterizada por ser um pó branco-amarelado, de fácil escoamento, solúvel em água, originando soluções viscosas; e praticamente insolúvel em solventes orgânicos (FARMACOPEIA PORTUGUESA, 2002).

A GX apresenta capacidade de formar filmes homogêneos e propriedades de viscosidade e pseudoplasticidade e apresenta-se como um biopolímero interessante para diversas aplicações, principalmente, por ser atóxico. A goma xantana é utilizada como agente gelificante, suspensor estabilizante e emulsificante na área farmacêutica e de cosméticos (DARZI *et al.*, 2012).

A goma xantana é não sensibilizante e não causa irritação cutânea ou ocular. A ingestão diária aceitável é de até 10 mg/kg de peso corporal. Em estudos utilizando cobaias não foi observada irritação nos olhos e em pele de coelhos, nem alergia em cobaias, após exposição na pele (FAO/WHO, 1986).

A GX vem sendo estudada e aplicada em SLC's, uma vez que não só retardam a liberação do fármaco, mas também fornecem liberação com perfil de cinética independente da concentração. Em formulações farmacêuticas, podem-se incluir a sua participação na fabricação de implantes, filmes, micropartículas, nanopartículas, sistemas transdérmicos e inaláveis (VENDRUSCOLO *et al.*, 2005).

Como exemplo da goma xantana em sistemas de liberação controlada de fármacos pode-se citar os sistemas TIMER_x e SyncroDoseTM. São sistemas de

liberação controlada oral, comercialmente disponível e desenvolvido pela Penwest Pharmaceuticals Company, que tem demonstrado potencial liberação controlada tanto *in vitro* como *in vivo* (VENDRUSCOLO *et al.*, 2005). O sistema de liberação controlada de fármacos oral TIMERx é composto de um fármaco e camadas de revestimento biodegradável formada por uma blenda constituída por polissacarídeos (goma xantana e goma de alfarroba). São empregados para tratamento de doenças intestinais, como colites ulcerativas e doença de Crohn. Em relação a essa blenda, a goma de alfarroba trabalha sinergicamente com a goma xantana e forma um gel fortemente estruturado, que retarda a penetração da água e como resultado controla a liberação do princípio ativo (BAICHWAL *et al.*, 2005; STANIFORTH; BAICHWAL, 2005; SHUKLA; TIWARI, 2012).

Vários grupos de pesquisa relataram que pequenas quantidades de goma de xantana podem ser usadas para retardar a liberação *in vitro* de princípios ativos e proporcionar cinéticas de liberação de ordem zero (OPREA *et al.*, 2013). Tal perfil foi observado em estudos envolvendo matrizes hidrofílicas de goma xantana de liberação sustentada para a teofilina, aceclofenaco metronidazol, furosemida e mononitrato de isossorbida (VENDRUSCOLO *et al.*, 2006; JAIN *et al.*, 2005; KAR *et al.*, 2010; MESNUKUL *et al.*, 2010; EFTAIHA *et al.*, 2010; RAMASAMY *et al.*, 2011; OPREA *et al.*, 2013). Filmes modificados de GX têm sido utilizados como matrizes em sistema de liberação transdérmica de atenolol (MUNDARGI *et al.*, 2007) e de cloridrato de diltiazem (PEH; WONG 2011).

Blendas de GX com outros polímeros vêm sendo estudada, como por exemplo, a combinação da goma xantana com a quitosana, goma guar, galactomananas, e alginato de sódio para obtenção de matrizes de liberação controlada de fármacos (ZENG, 2004; VENDRUSCOLO *et al.*, 2005; VARSHOSAZ *et al.*, 2006; PHAECHAMUD; RITTHIDEJ, 2007). Associação de GX com goma guar tem mostrado melhor perfil de liberação controlada do fármaco 5-fluorouracil para o tratamento de câncer colorretal (SINHA *et al.*, 2004; SINHA *et al.*, 2007).

2.1.2 Poli (álcool vinílico) (PVA)

O poli (álcool vinílico) (PVA) vem sendo bastante estudado, pois mostra excelente combinação flexibilidade, compatibilidade com tecidos vivos (ANSETH,

2002). Mundialmente é um dos polímeros mais produzidos por sua resistência química e propriedades físicas (GUIRGUIS *et al.*, 2012).

É um polímero sintético, semicristalino e hidrofílico. Sua estrutura é relativamente simples composta por ligações C-C e grupos hidroxilas laterais, Figura 5, sendo constituído pela repetição das unidades monoméricas $[-\text{CH}_2-\text{CHOH}-]_n$ (NETO, 2010).

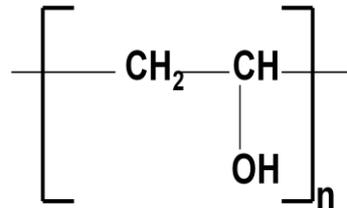
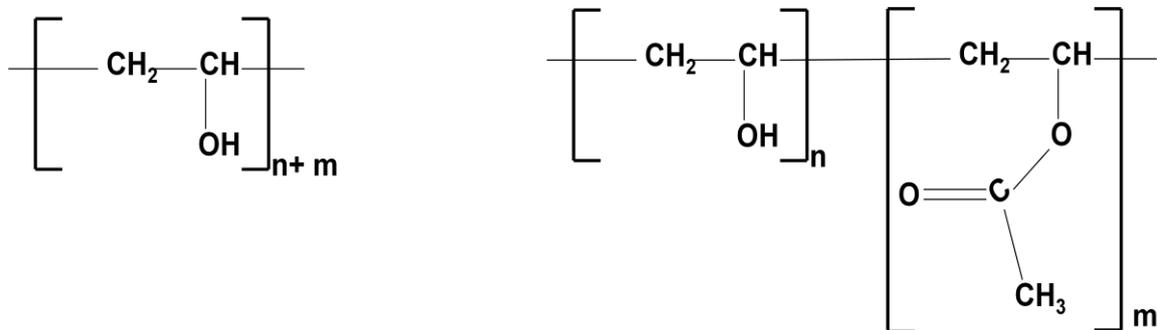


Figura 5. Estrutura química do PVA e do seu monômero (Fonte: Adaptado de ARANHA, 2001).

Foi obtido em 1924, por Herrman e Haehnel, pela hidrólise do poliacetato de vinila, que é a forma de obtenção comercial utilizada até hoje (ARANHA; LUCAS, 2001). O PVA é um copolímero de PVA/PVAc, Figura 6, porque a reação nunca é completa e o polímero final apresenta um grau de hidrólise (CHIELLINI *et al.*, 2003).



PVA

PVA parcialmente hidrolisado

Figura 6. Estrutura do PVA e do PVA parcialmente hidrolisado (Fonte: Adaptado de NETO, 2010).

A polimerização do acetato de vinila ocorre via mecanismo de radical livre, usualmente em solução alcoólica (metanol e etanol). A reação ocorre em duas etapas (Figura 7). A primeira consiste na polimerização por adição (radicais livres) dos monômeros de acetato de vinila. Na segunda, ocorre a hidrólise alcoólica alcalina do poliacetato de vinila (PVAc) resultando no poli (álcool vinílico) (CHIELLINI *et al.*, 2003).

É comercialmente vendido com diferentes pesos moleculares e graus de hidrólise e suas propriedades dependem do grau de hidrólise (BHUNIA *et al.*, 2013). A relação entre o percentual de hidroxilas no copolímero final, após a reação de hidrólise, e o número total inicial de grupos acetila representa o grau de hidrólise (GH) do PVA. O PVA quando totalmente hidrolisado não é solúvel em água, porque o grande número de hidroxilas leva à formação de ligações de hidrogênio intra e intermoleculares fortes. No PVA parcialmente hidrolisado os grupos acetatos, que são hidrófobos, enfraquecem as ligações intra e intermoleculares dos grupos hidroxilas vizinhos, conferindo um aumento na solubilidade em água (ARANHA, 2001).

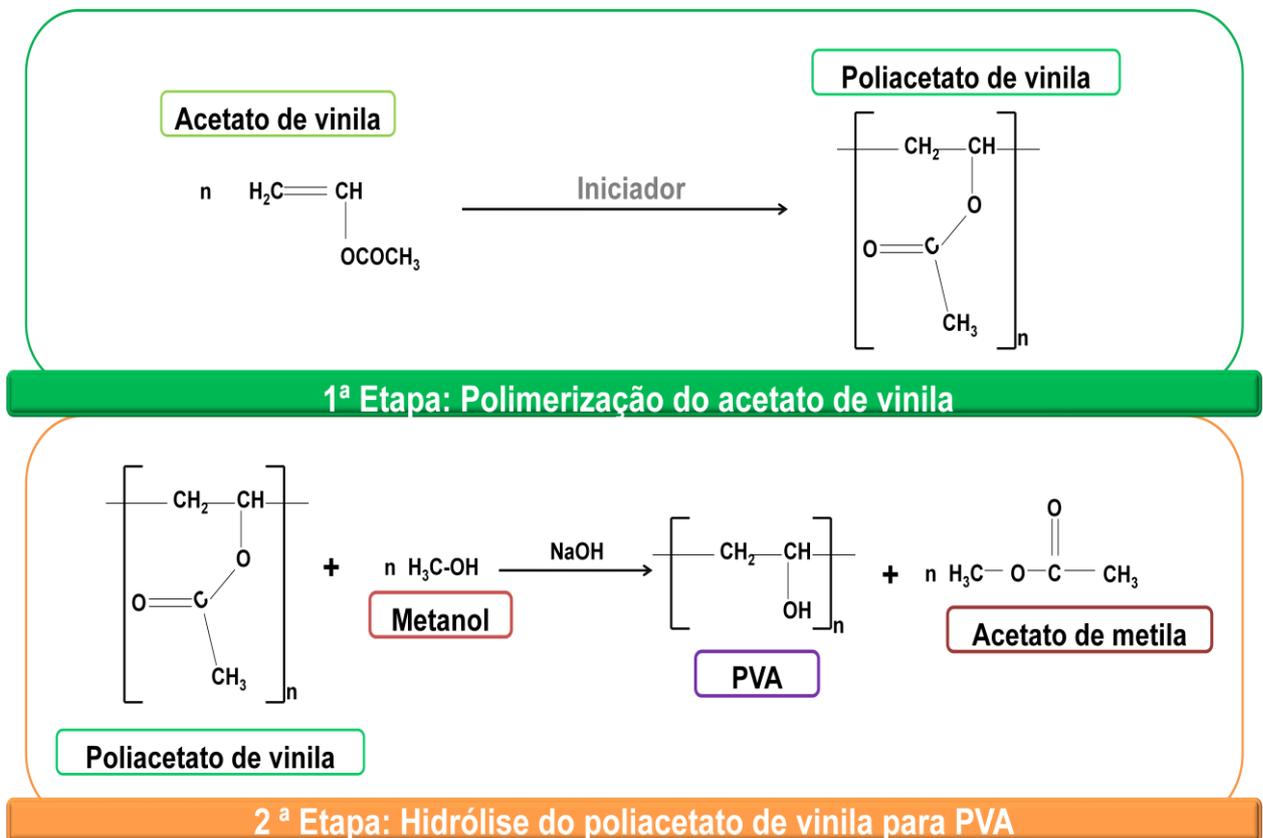


Figura 7. Processo obtenção do PVA: polimerização do acetato de vinila seguida de hidrólise (Fonte: Adaptado de CHIELLINI *et al.*, 2003).

Blendas compostas por PVA têm sido extensivamente estudado, como por exemplo, PVA/glúten, PVA/colágeno, PVA/quitosana, PVA/amido, PVA/carboximetilcelulose, PVA/xilana e outros (GUPTA; ARORA, 2011; GUIRGUIS *et al.*, 2012; BHATTACHARYA *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014), devido a sua excelente capacidade de formar filmes homogêneos, hidrofiliidade e boa

estabilidade térmica. Por ser hidrofílico, intumescce na presença de água e fluidos biológicos para formar um hidrogel. Essa propriedade é particularmente útil porque permite a liberação de fármacos incorporada em materiais compostos por PVA (PEPPAS; TENNENHOUSE, 2004).

O poli (álcool vinílico) é um pó branco-amarelado ou granulado translúcido. Este polímero é um bom adesivo, possui boa resistência a solventes, óleos e graxas e sua resistência à passagem de oxigênio é superior a de qualquer polímero conhecido (ARANHA; LUCAS, 2001).

O PVA tem sido utilizado na área biomédica devido a sua atoxicidade, hemocompatibilidade e por não apresentar atividade carcinogênica (ARANHA; LUCAS, 2001; TANG; ALAVI, 2011). Um estudo promovido pelo *European Food Safety Authority* (EFSA) em 2005 indicou que o PVA com massa molar de até 30 kg/mol não apresentou evidência de toxicidade nem em 90 dias nem em 2 gerações de estudos com altos níveis de dosagem administradas (5.000 mg/kg dia) (EFSA, 2005). O PVA apresenta biodegradabilidade em fluidos e tecidos humanos sendo degradado na presença de microrganismo, tais como *Pseudomonas sp.*, produzindo poli (álcool vinílico) oxidase (PVA-o) e hidrolase de PVA oxidado. O PVA oxidado contendo grupos carbonila também pode ser obtido pela enzima álcool desidrogenase (ADH) (SHTILMAN, 2003; MARIN *et al.*, 2014).

O poli (álcool vinílico) tem ganhado popularidade como material de suporte para engenharia de tecidos, desenvolvimento de pâncreas artificial, lentes de contato, músculos artificiais, dispositivos cirúrgicos, implantes médicos, blendas de membranas e cartilagem sintética para reconstrução cirúrgica de articulações, sistemas transdérmicos, córnea sintética e hidrogel mucoadesivo para liberação de fármacos (GUPTA *et al.*, 2012; LUSIANA *et al.*, 2013; ABDAL-HAY *et al.*, 2014).

O PVA é um surfactante não iônico já usado na área farmacêutica como agente estabilizante de emulsões, agente viscosificante e lubrificante, e em preparações sólidas, especialmente em formas de liberação prolongada (KUMAR *et al.*, 2006), também pode ser aplicado na pele para formação de filmes solúveis destinados ao tratamento de úlceras tópicas (GUPTA *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2012).

O poli (álcool vinílico) é um bom candidato para compor sistemas transdérmicos. Sistemas transdérmicos de liberação controlada (TDDS) constituídos por PVA contendo fármacos, como testosterona, progesterona, indometacina, verapamil e outros, têm sido estudados. O NitroDur® é um exemplo de formulação

farmacêutica transdérmica de liberação controlada contendo PVA que libera controladamente nitroglicerina para tratamento preventivo de angina do peito (KUMAR *et al.*, 2006).

Uma alternativa para a obtenção de filmes de biopolímeros com melhores características pode ser através da associação desses com polímeros sintéticos, como o PVA. Este tem sido associado com polímeros naturais e tem demonstrado excelentes propriedades (CHALÉAT *et al.*, 2012).

2.2 Blendas poliméricas

Estudos de blendas poliméricas e obtenção de novos materiais baseados na associação de dois ou mais polímeros têm aumentado, tanto do ponto de vista acadêmico quanto industrial (GURU *et al.*, 2010). Isto se deve, principalmente, à possibilidade de se desenvolver materiais com propriedades diferentes e em muitos casos melhores do que os constituídos dos polímeros puros, sem a necessidade de altos investimentos em novas rotas sintéticas de polímeros (FUKAE *et al.*, 1990; CASCONI, 1997).

Assim, as blendas poliméricas são alternativas tecnologicamente versáteis, vantajosas, econômicas e rápidas de se obter materiais poliméricos com diversas aplicabilidades e propriedades intermediárias àquelas apresentadas pelos polímeros puros (BAJPAI *et al.*, 2008).

Blendas poliméricas, Figura 8, são misturas mecânicas e físicas de dois ou mais polímeros estruturalmente diferentes, sem que ocorra reação química, obtendo-se um material que apresenta uma combinação das propriedades de seus componentes (CANEVAROLO, 2002).

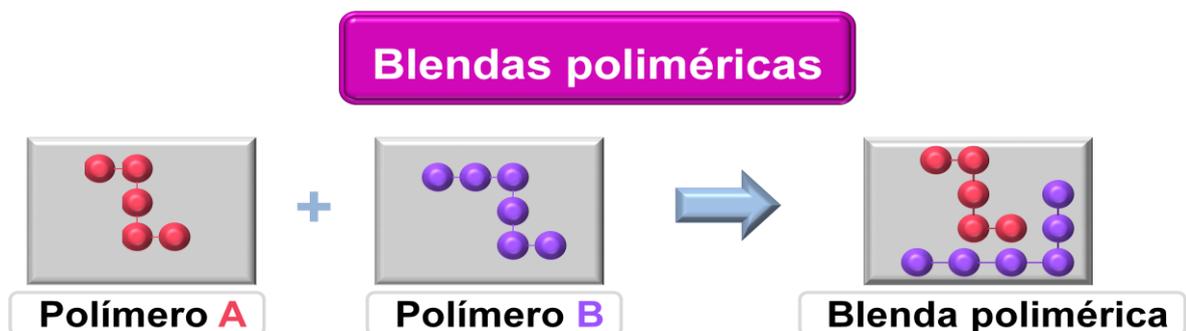


Figura 8. Representação da formação da blenda polimérica.

Os métodos para produção de blendas são fusão e evaporação do solvente (UYAR *et al.*, 2006). As interações entre as cadeias poliméricas dos polímeros na blenda ocorrem através de forças não covalentes como dipolo-dipolo, ligações de hidrogênio e complexo de transferência de cargas para homopolímeros (BASAVARAJU *et al.*, 2007).

As blendas poliméricas podem ser miscíveis, parcialmente miscíveis ou imiscíveis, sendo a miscibilidade um parâmetro considerado na formação das blendas. As blendas miscíveis se caracterizam por serem homogêneas e apresentam, portanto, uma única fase, tendo a capacidade de formar filmes translúcidos ou transparentes (CORRADINI *et al.*, 1997). As interações específicas entre as cadeias poliméricas dos polímeros impedem a separação de fases. As blendas imiscíveis são heterogêneas, ocorre separação de fases e formam filmes opacos (ITO, 2004). A miscibilidade é favorecida em misturas nas quais os polímeros apresentam estruturas químicas similares. Desta forma, interações intermoleculares, tais como, ligações de hidrogênio e forças dipolo-dipolo, favorecem a miscibilidade da mistura.

As blendas podem ser classificadas em relação a compatibilidade de materiais quanto as suas propriedades obtidas em: sinergismo, aditivismo e incompatibilidade, como representado na Figura 9.

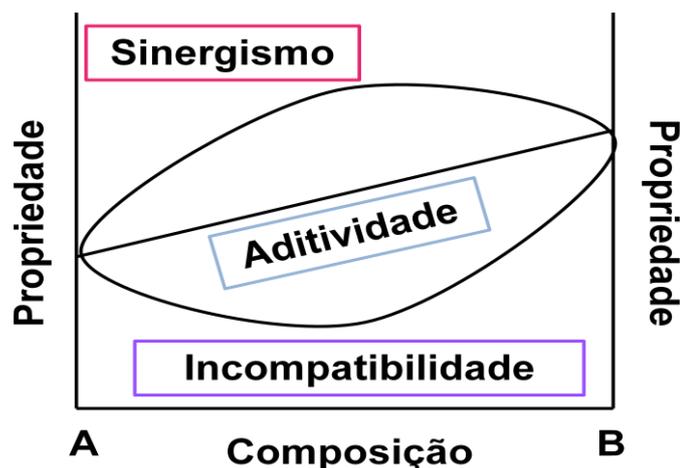


Figura 9. Gráfico da classificação da compatibilidade de materiais quanto às suas propriedades (Fonte: Adaptado de ITO, 2004).

As vantagens de sistemas de blendas poliméricas para aplicação na área de liberação controlada de fármacos podem incluir fácil fabricação dos dispositivos e

manipulação das propriedades dos materiais (hidratação, taxa de degradação e força mecânica) (BAJPAI *et al.*, 2008).

Os métodos de caracterização de blendas mais usados são: espectroscopia de infravermelho com transformada de fourier (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), a análise termogravimétrica (TGA), ensaio mecânico, calorimetria exploratória diferencial (DSC), ensaios de resistividade à água e biodegradação em solo, entre outros.

O FTIR é utilizado para estudar possíveis interações intermoleculares entre os polímeros e caracterizar os grupos funcionais dos mesmos. Essa análise pode ser feita através da comparação dos espectros dos componentes puros com o da blenda, verificando variações nas frequências de bandas de estiramento ou vibrações e aparecimento ou desaparecimento de bandas (WANCHOO; SHARMA, 2003; HSIEH; LIAU, 2013; MARTINS *et al.*, 2013). Em estudos de blendas constituídas por PVA e gelana, o FTIR foi utilizado para estudar as interações entre os polímeros (SUDHAMANI *et al.*, 2003).

O MEV é empregado para se observar a estrutura dos materiais poliméricos, visualizar possíveis imperfeições como a presença de superfície irregular, poros, e possibilita estudar a miscibilidade entre os polímeros em blendas poliméricas, detectando processo de separação de fases dos componentes poliméricos (SAWYER; GRUBB, 1987).

As propriedades de resistência à água como solubilidade, intumescimento e permeabilidade aos vapores de água vêm sendo analisados em estudos de filmes poliméricos, pois dependendo dessas propriedades a aplicação desses materiais pode ser limitada, a partir destas pode-se determinar a estabilidade e resistência dos polímeros frente à água (PEREZ-GAGO; KROCHTA, 2001).

A análise termogravimétrica vem sendo utilizada com o intuito de avaliar a estabilidade térmica dos materiais poliméricos. TGA é realizada para acompanhar o comportamento de degradação térmica, determinar a porcentagem de perda de massa e a temperatura de decomposição dos materiais, uma vez que as diferentes composições influenciam nas suas propriedades térmicas (ZHANG *et al.*, 2009).

Biodegradação pode ser definida como a degradação de um material orgânico causada por atividade biológica, principalmente, por microrganismos por via enzimática e pode ocorrer por dois mecanismos: hidrólise biológica e oxidação biológica (SCOTT, 2000; NEGIM *et al.*, 2014). A biodegradação de materiais

poliméricos em solo é um parâmetro a ser considerado, pois limita a aplicação destes. Estudos de degradabilidade em solo são importantes devido à preocupação ambiental e para minimizar os efeitos dos resíduos plásticos sintéticos, como medicamentos e materiais hospitalares, descartados no meio ambiente (WU; GAN, 1998).

A escolha dos polímeros para compor uma blenda depende de aspectos relacionados à estrutura molecular, morfologia, sistema de solventes, condições de mistura, equipamentos e necessidade de aditivos.

Os polímeros sintéticos são mais utilizados e apresentam boas propriedades mecânicas e estabilidade térmica, também podem ser processados em várias formas quando comparados com os naturais. Porém, podem apresentar resíduos, compostos e impurezas provenientes de sua síntese que inibem o crescimento celular (SIONKOWSKA, 2011). Por outro lado, os polímeros naturais são requeridos por causa de sua biocompatibilidade e biodegradabilidade.

Blendas de polímeros naturais e sintéticos têm se mostrado uma alternativa viável para o desenvolvimento de novos materiais, pois é possível trabalhar diversas propriedades a fim de viabilizar as características específicas de cada aplicação e também por causa das suas aplicações biomédicas (COSTA JR; MANSUR, 2008; SIONKOWSKA, 2011).

Blendas de PVA e carboximetilcelulose (CMC) preparados pelo método da evaporação do solvente foram estudadas em relação as suas propriedades térmicas utilizando análise termogravimétrica. Este estudo mostrou que estes filmes apresentaram boa estabilidade térmica e que o aumento da concentração de CMC melhorava a estabilidade dos filmes (EL-SAYED *et al.*, 2011). Estudo de blendas de GX e amido mostraram que esses materiais apresentaram propriedades de permeabilidade sendo útil para o desenvolvimento de formulações de liberação controlada de fármacos (SHALVIRI *et al.*, 2010).

Blendas de PVA e xilana foram avaliadas quanto à biodegradabilidade em solo de filmes constituídos por ambos os polímeros (WANG *et al.*, 2014). Filmes de PVA e quitosana foram avaliados quanto a sua atividade antimicrobiana. Nesse estudo as blendas apresentaram estrutura homogênea, alta compatibilidade comprovada pela análise térmica e mostraram boa atividade antimicrobiana, sendo uma estratégia promissora para obtenção de materiais para embalagem de alimentos (BONILLA *et al.*, 2014).

A mistura de polímeros como a goma xantana e poli (álcool vinílico) para formar blendas de GX/PVA (Figura 10) é favorável, porque ambas são substâncias polares, com grupos hidroxilas na sua estrutura química que tendem a formar ligações de hidrogênio inter e intramoleculares (ZHAO *et al.*, 2006; JIANGA *et al.*, 2012). Além disso, são biodegradáveis, atóxicos e possuem excelente propriedade formadora de filme (SUDHAMANI *et al.*, 2003).

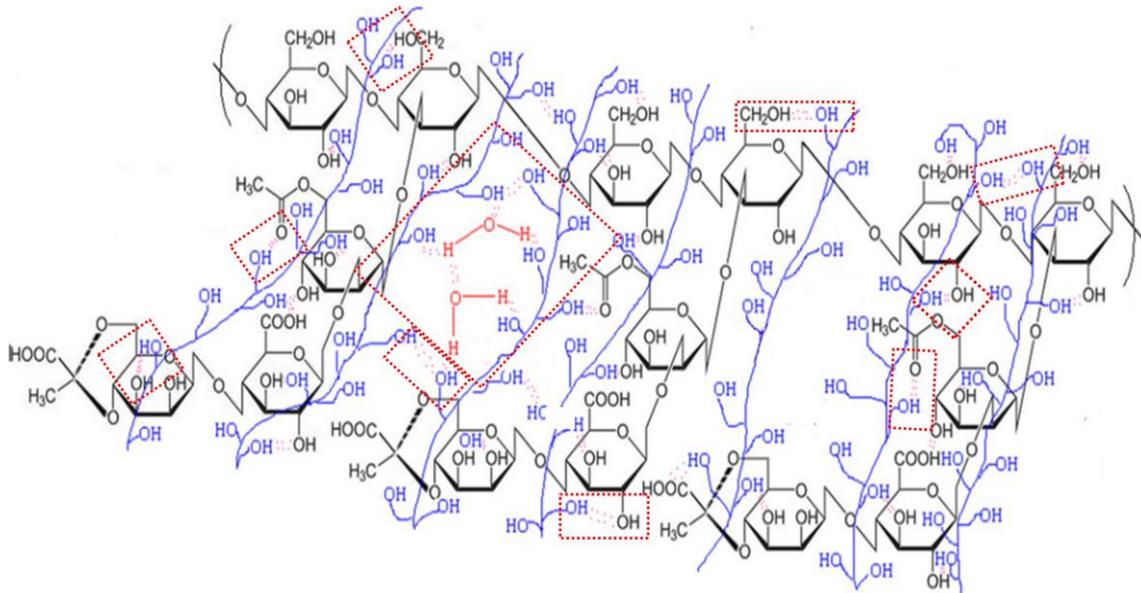


Figura 10. Representação das interações entre a GX e PVA através de ligações de hidrogênio em blendas formadas por GX/PVA (Fonte: Adaptado de BHUNIA *et al.*, 2013).

Blendas constituídas por GX/PVA na presença de um agente plastificante, o propilenoglicol, obtidas pela evaporação do solvente, foram analisadas por espectroscopia de infravermelho e ensaios mecânicos para aplicação na liberação de terbutalina. Para esse estudo foi observado que a resistência à tração dos filmes diminuiu com adição de goma xantana, e que os filmes constituídos por GX melhoraram a difusão de terbutalina através das matrizes (KUMAR *et al.*, 2007).

Em outro estudo, a blenda de constituída por GX/PVA obtida por irradiação foi avaliada por FTIR, intumescimento, difração de raios X e ensaio mecânico. Os filmes apresentaram maior taxa de intumescimento com o aumento da concentração de GX nos filmes. Também foi observada baixa taxa de permeação devido a interação entre os polímeros e o fármaco, e que a liberação de diltiazem foi mediada, principalmente, por difusão e intumescimento (BHUNIA *et al.*, 2013).

A liberação *in vitro* e *in vivo* de diclofenaco e *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacino através de microesferas constituídas por GX/PVA também foi estudada. A formação de rede interpenetrante e a estabilidade química dos materiais foram confirmadas por FTIR. A calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise de difração de raios-X (DRX) mostraram dispersão do fármaco nas microesferas. Dados de liberação Fickiana indicaram uma tendência de liberação do diclofenaco, que depende do grau de reticulação e da razão de concentração de GX/PVA presente nas microesferas. Os resultados de liberação *in vitro* e *in vivo* mostraram que microesferas de GX/PVA forneceram liberação controlada do diclofenaco (RAY *et al.*, 2010). Enquanto, que os resultados para liberação *in vitro* de cloridrato de ciprofloxacino indicaram uma tendência não Fickiana de liberação do fármaco a partir das microesferas e sugeriram que estes materiais são adequados para aplicação na liberação sustentada (BHATTACHARYA *et al.*, 2013).

Por serem polímeros hidrofílicos, materiais formados por GX e PVA precisam passar por um processo de reticulação para evitar a dissolução do polímero em solução aquosa e para que possam ser aplicados na área de liberação controlada de fármacos e biomédica (KIM *et al.*, 2003; SATISH *et al.*, 2006).

O ácido cítrico vem sendo empregado como agente reticulante e a sua propriedade de atoxicidade beneficia a incorporação em filmes poliméricos para aplicação na liberação controlada de fármacos (GUPTA; ARORA, 2011). Diversos autores (SHI *et al.*, 2007; MA *et al.*, 2008; OLSSON *et al.*, 2013) relataram que o ácido cítrico (AC) pode melhorar a resistência de materiais poliméricos frente à água.

2.3 Agente reticulante

Filmes e blendas constituídos por compostos hidrofílicos tem aplicabilidade prejudicada devido à alta solubilidade dos polímeros. Para que filmes ou outros tipos de materiais constituídos por polímeros hidrofílicos possam ser aplicados é preciso que esses sejam modificados.

Uma das formas de se diminuir a solubilidade em água de um polímero é através de ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, tornando-o insolúvel ou

pouco solúvel em meio aquoso. Estas ligações podem ser obtidas através do processo de reticulação utilizando um agente reticulante.

Agentes reticulantes são substâncias de baixa massa molar e que apresentam grupos funcionais reativos capazes de permitir a formação de ligações inter e intracadeias (GONSALVES *et al.*, 2011). Recentemente, o processo de reticulação vem sendo necessário para prover maior compatibilidade e integridade entre as fases poliméricas e produzir blendas poliméricas mais homogêneas com diferentes propriedades.

A rede reticulada é formada por meio da reação entre os sítios reativos específicos presentes nas unidades estruturais dos polímeros e alguns agentes reticulantes, melhorando a resistência desses materiais à água. Com o aumento da densidade de reticulação, a capacidade de absorção do solvente diminui (LUCAS *et al.*, 2001; SHI *et al.*, 2007).

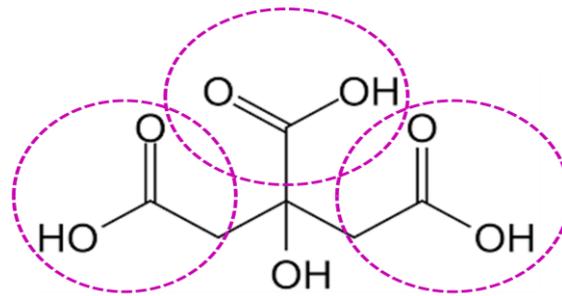
A reticulação visa principalmente modificar as propriedades de estabilidade química e térmica, rigidez estrutural, permeabilidade e cor (GUPTA; GOPAL, 2011). Os polímeros reticulados exibem diferenças consideráveis em suas propriedades, dependendo do grau de reticulação e do método de preparação.

Um polímero semicristalino reticulado forma cristalitos, que ancoram as cadeias da parte amorfa e se tornam os pontos de reticulação, deixando o material insolúvel em água podendo este ser aplicado na liberação controlada de fármacos (HASSAN, 2000).

Vários reticulantes são utilizados como o glutaraldeído, formaldeído, glioxal, ácido cítrico e outros (REDDY; YANG, 2010). Diversos estudos têm usado os ácidos orgânicos como agentes reticulantes, como o ácido cítrico anidrido, maleico e o tartárico (CANEVAROLO, 2006; ORÉFICE *et al.*, 2006). Entre os reticulantes usados, o ácido cítrico (AC) vem sendo bastante estudado (REDDY; YANG, 2010).

2.3.1 Ácido cítrico (AC)

O ácido cítrico (AC), Figura 11, apresenta uma estrutura multicarboxílica com grupos carboxilas e hidroxilas reativas.



Estrutura multicarboxílica

Figura 11. Estrutura química do AC (Fonte: Adaptado de OLSSON *et al.*, 2013).

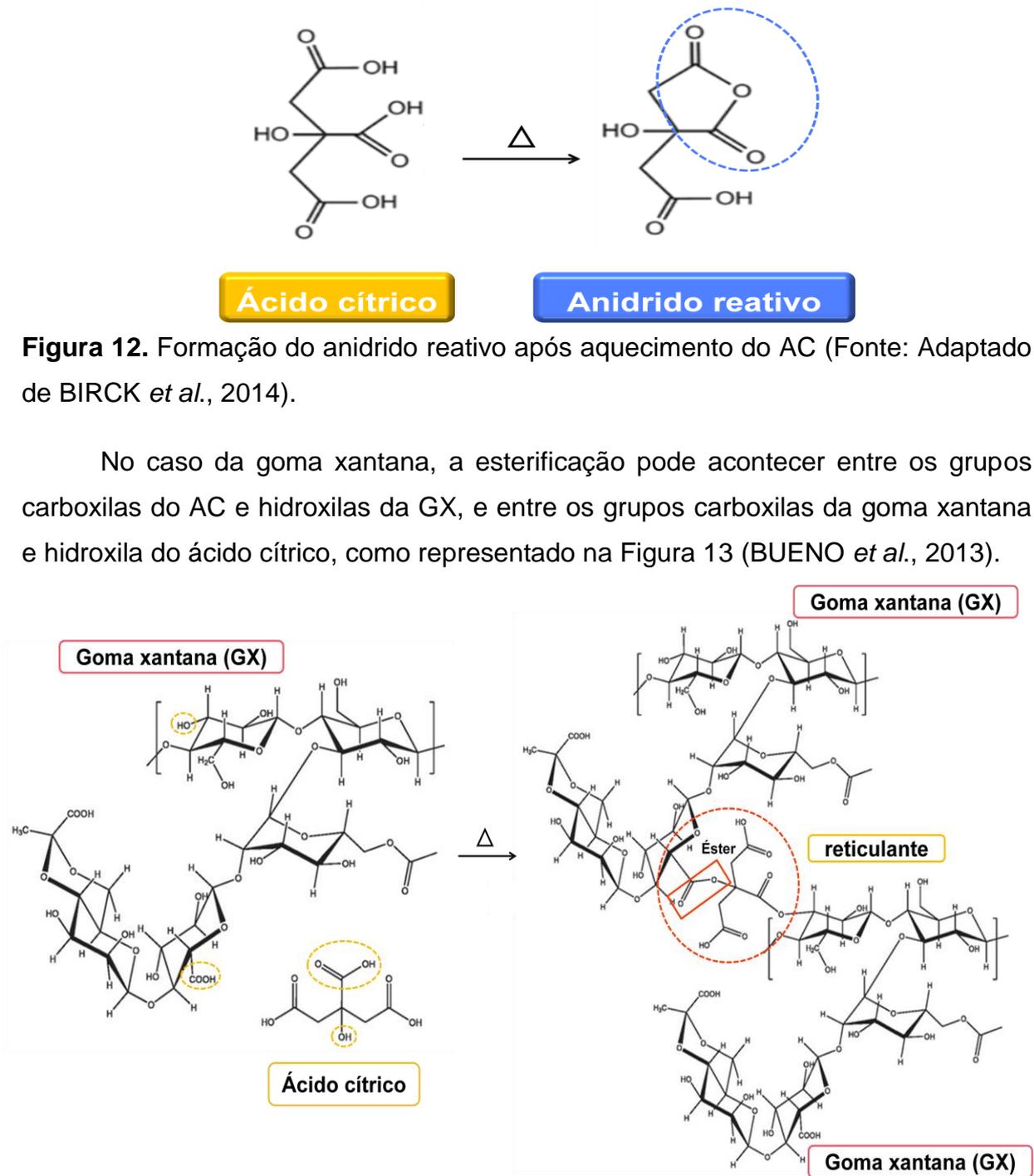
O AC vem sendo estudado e aplicado como agente reticulante por apresentar estrutura multicarboxílica, o que faz com que a esterificação possa ocorrer entre os grupos carboxilas deste agente reticulante e os grupos hidroxilas existente nos polímeros (YANG *et al.*, 2004). Atua como um agente de ligação cruzada, devido à sua estrutura, reforçando a ligação intermolecular através da introdução de ligações covalentes de modo a melhorar as propriedades de resistividade de materiais poliméricos frente à água (YU *et al.*, 2005; SHI *et al.*, 2008).

O processo de reticulação ou também chamado de esterificação leva a formação de éster, podendo ser mono, di ou triéster. Essa esterificação não ocorre em baixas temperaturas. Uma variedade de características estruturais e físicas muda como resultado da esterificação (SHI *et al.*, 2008).

A esterificação de grupos hidroxilas utilizando o AC pode ocorrer de duas formas: esterificação de Fisher e por um mecanismo com formação de um anidrido altamente reativo. A reação de esterificação de Fisher pode ocorrer em condições ácidas e básicas. A reação ocorre entre os ácidos carboxílicos do AC e as hidroxilas dos polímeros e inicia-se com a protonação do grupo ácido carboxílico, que por sua vez é atacado pelo grupo hidroxila levando a formação de um éster. Nesta reação é produzida molécula de água como subproduto e pode ser realizada com ou sem catalisadores adicionais (OLSSON *et al.*, 2013).

A outra via de esterificação seria através da formação de um anidrido cíclico reativo. Em relação ao processo usado neste trabalho e aos polímeros, GX e PVA, a reticulação ocorre por esse mecanismo. Nesse processo, quando o AC é aquecido, ele desidrata obtendo-se um anidrido cíclico altamente reativo (Figura 12), que reage facilmente com grupos hidroxilas presente na GX e PVA. Esta reação inicia-se em

temperaturas entre 140-175°C para a goma xantana e poli (álcool vinílico) (BUENO *et al.*, 2013; BIRCK *et al.*, 2014).



O PVA apresenta vários grupos hidroxila. Nesse caso a reação de reticulação ocorre entre esses grupos hidroxilas e os grupos carboxilas presentes na estrutura do AC, Figura 14 e 15 (BIRCK *et al.*, 2014).



Figura 14. Formação do anidrido reativo e esterificação do AC com o PVA (o P em vermelho representa o PVA) (Fonte: Adaptado de BIRCK *et al.*, 2014).

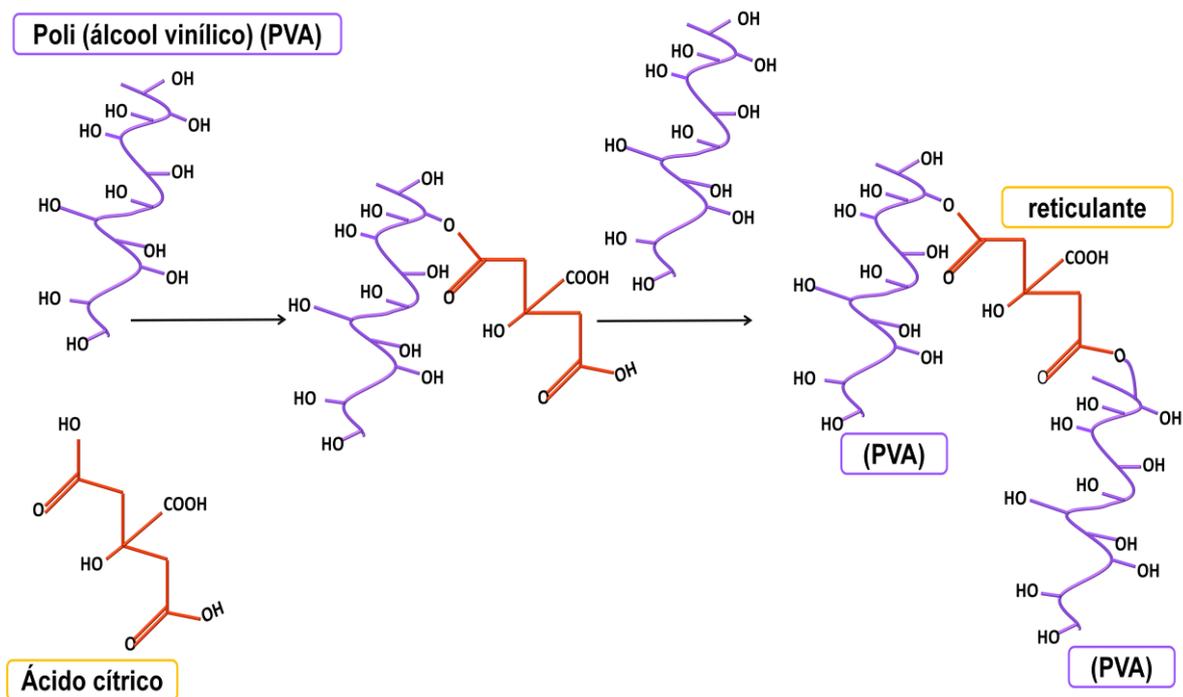


Figura 15. Esterificação do AC com o PVA (Fonte: Adaptado de BIRCK *et al.*, 2014).

O desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos está diretamente ligado à utilização de sistemas matriciais permeáveis a água capazes de reter ou adsorver, transportar e liberar as substâncias eficientemente (NETO *et al.*, 2005; GONSALVES *et al.*, 2011). Então, submeter um polímero à reticulação

pode modificar o perfil de liberação do fármaco em função do grau de reticulação obtido (GONSALVES *et al.*, 2011). Filmes constituídos por PVA e xilana reticulados com ácido cítrico foram estudados por WANG *et al.*, (2014). Nesse estudo os filmes apresentaram boa compatibilidade e as interações entre os polímeros foram incrementadas pelo ácido cítrico, através da formação de ligações de hidrogênio e éster durante a formação do filme. Também foi observado que o uso de ácido cítrico em filmes formados por amido e poli (ácido láctico) promoveu compatibilização entre os polímeros e melhorou as propriedades dos materiais (CHABRAT *et al.*, 2012).

2.4 Filmes poliméricos

Membranas ou filmes poliméricos têm sido desenvolvidos para variadas aplicações, destacando a utilização em dispositivos biomédicos. As aplicações destes dependem de condições específicas do material e da estrutura do filme (BASAVARAJU *et al.*, 2008).

As soluções poliméricas filmogênicas vêm sendo consideradas como alternativa às formas farmacêuticas convencionais utilizadas para a proteção da pele ou para liberação de fármacos pela via transdérmica e podem fornecer muitas vantagens ao ser utilizados em sistemas de liberação controlada de fármacos, tais como: alta flexibilização da dosagem, alta adesão do paciente ao tratamento, resistência ao atrito e maior período de permanência na região aplicada (BASAVARAJU *et al.*, 2008).

As formulações formadoras de filmes envolvem, frequentemente, a presença de pelo menos um agente formador de filme (macromolécula), solvente (água, etanol e outros) e substâncias que mudam as propriedades dos filmes como agentes plastificantes e reticulantes (glutaraldeído, ácido cítrico e etc) (FELTON, 2013).

O processo de formação de filmes poliméricos envolve forças de coesão, que atuam entre o filme e o suporte escolhido. Entre os materiais que podem ser utilizados como suportes são citados o poliestireno, o acrílico, o vidro, o polietileno e o poli (tetrafluoroetileno), *Teflon*® (CARVALHO, 1996).

Os filmes podem ser obtidos pelo método de nebulização (“spraying”), extrusão e evaporação do solvente (“casting”). O método de casting consiste na

deposição da solução filmogênica em uma superfície adequada e secagem pela evaporação do solvente (FELTON, 2013).

O processo de evaporação de solvente envolve a dispersão dos polímeros em um solvente adequado formando uma solução filmogênica. Depois da evaporação do solvente, o filme é destacado do suporte, Figura 16 (JONES; MEDLICOTT, 1995). Durante a evaporação do solvente, há um aumento na concentração da dispersão. Com isso, as forças intermoleculares, entre os segmentos das cadeias poliméricas, tornam-se cada vez mais eficazes e os filmes resultantes apresentam estrutura densa e forte devido ao entrelaçamento das cadeias (SIEPMANN *et al.*, 2008).

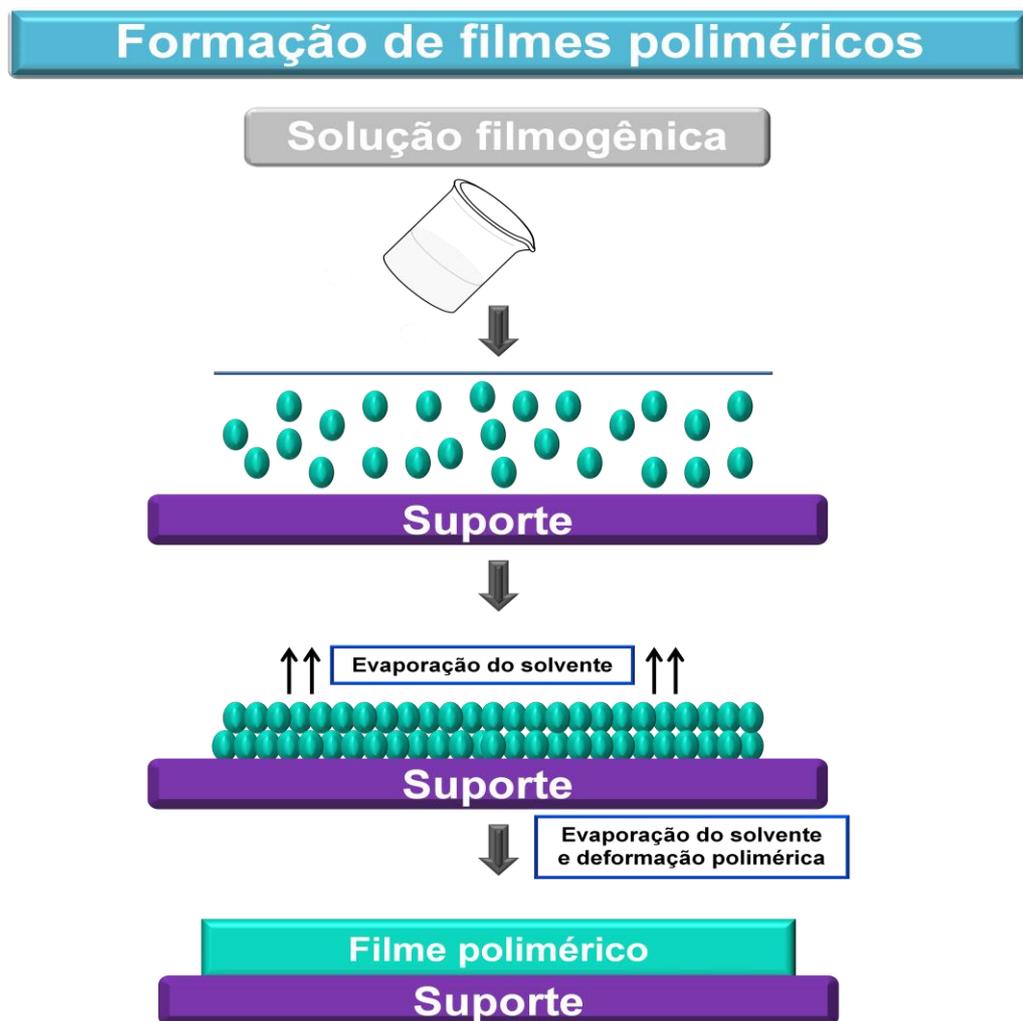


Figura 16. Processo de formação de filmes poliméricos pelo método de evaporação do solvente (Fonte: Adaptado de FELTON, 2013; SIEPMANN *et al.*, 2008).

Existem várias estratégias para melhorar as propriedades dos filmes. A maioria dessas são modificações feitas na solução filmogênica. Os métodos mais

comuns são adição de plastificantes, reticulantes e o uso de blendas (GOMES, 2005).

2.5 Sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC's)

Por muitos anos o foco da área farmacêutica esteve no desenvolvimento de novas moléculas farmacologicamente mais eficazes do que aquelas que são mundialmente comercializadas. Nos últimos anos, vem sendo observado um aumento em pesquisas em tecnologia farmacêutica, ou seja, em sistemas de liberação, como os fármacos são vetorizados e liberados de sua forma farmacêutica acentuando o desenvolvimento de novos sistemas de liberação controlada de fármacos (WOLINSKY *et al.*, 2012).

Numerosas investigações têm sido realizadas com o objetivo de buscar um modelo ideal de sistemas de transporte de medicamentos com alta especificidade e atividade sem efeitos tóxicos (SÁEZ *et al.*, 2004). A ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica para se alcançar tal modelo (MARTINS; VEIGA, 2002).

Desde a utilização do primeiro sistema de liberação controlada, em 1960, o estudo desses sistemas tanto para a liberação controlada de fármacos, como de outras substâncias vêm crescendo. Desse modo, a indústria farmacêutica tem investido neste tipo de tecnologia, devido ao alto retorno financeiro que ele proporciona mesmo a longo prazo. Desde o aparecimento de companhias pioneiras nesta área, mais de 350 companhias de dispositivos de liberação de fármacos surgiram no mundo todo com lucros de 22 bilhões de dólares (JOHN, 2014).

Sistemas de liberação controlada de fármacos (SLC's) podem ser definidos como aqueles nos quais o agente ativo é liberado independentemente de fatores externos com uma cinética bem estabelecida, e tem por objetivo principal o controle temporal e espacial, *in vivo*, da concentração de fármacos para que o benefício clínico da administração destes seja maximizado e os efeitos adversos minimizados (KIM *et al.*, 2009).

Os medicamentos tradicionais com método convencional de dosagem são caracterizados por apresentarem liberação imediata do fármaco e são consagrados na terapêutica, sendo disponíveis, comercialmente, há vários anos (AULTON, 2005).

Do ponto de vista tecnológico, são de fácil preparação, uma vez que, sua produção é bem estabelecida, não requerendo componentes e equipamentos sofisticados. Na maioria das vezes, respostas terapêuticas eficazes e seguras são conseguidas administrando-se estes medicamentos. Outras vezes, o regime terapêutico ideal requer a administração de um sistema de liberação de fármacos e/ou de sistemas de desempenho terapêutico avançado (AULTON, 2005; SWARBRICK, 2007).

Comparando-se o método convencional de multidosagem e o sistema de liberação controlada percebe-se que o primeiro está longe do ideal, proporcionando variações consideráveis na concentração do fármaco no plasma sanguíneo, podendo não haver efeito farmacológico ou ocasionar intoxicação. No entanto, o método de liberação controlada proporciona uma pequena variação na concentração do fármaco com o tempo, reduzindo problemas associados à inefetividade ou toxicidade (SWARBRICK, 2007).

As formas de dosagem de compostos bioativos convencionais (comprimidos, cápsulas, spray) requerem doses frequentes e repetidas. Nesse caso, a curva da concentração do fármaco em função do tempo é caracterizada, após a administração do medicamento, por um aumento da concentração do fármaco na corrente sanguínea, quando o fármaco torna-se disponível no sistema para exercer o efeito terapêutico. Depois, atinge um pico máximo e declina com diminuição da concentração do princípio ativo, quando este se torna menos disponível para o sistema devido ao metabolismo, degradação e transporte para áreas longe do sítio de ação e excreção, sendo necessárias várias doses para obter-se o efeito terapêutico (THACHARODI; RAO, 1996; LEE; YEO, 2015).

O problema existe quando se tem fármacos de baixo e alto índice terapêutico, quando o mínimo efetivo ou o máximo existe. Nesses casos, qualquer porção da concentração do fármaco no plasma fica acima ou abaixo da curva e representam material perdido (LEE; YEO, 2015). Então, liberações de doses que não atinjam níveis de toxicidade muitas vezes são requeridas, o que se torna possível com a liberação retardada.

A diferença de concentração plasmática efetiva em função do tempo, entre sistemas convencionais e de liberação controlada, pode ser visualizado na Figura 17, mostrando que o último mantém a concentração do medicamento no sistema circulatório na faixa terapêutica efetiva por um extenso período de tempo, tornando-se mais eficaz que o tratamento convencional (LYRA, 2007; LEE; YEO, 2015).

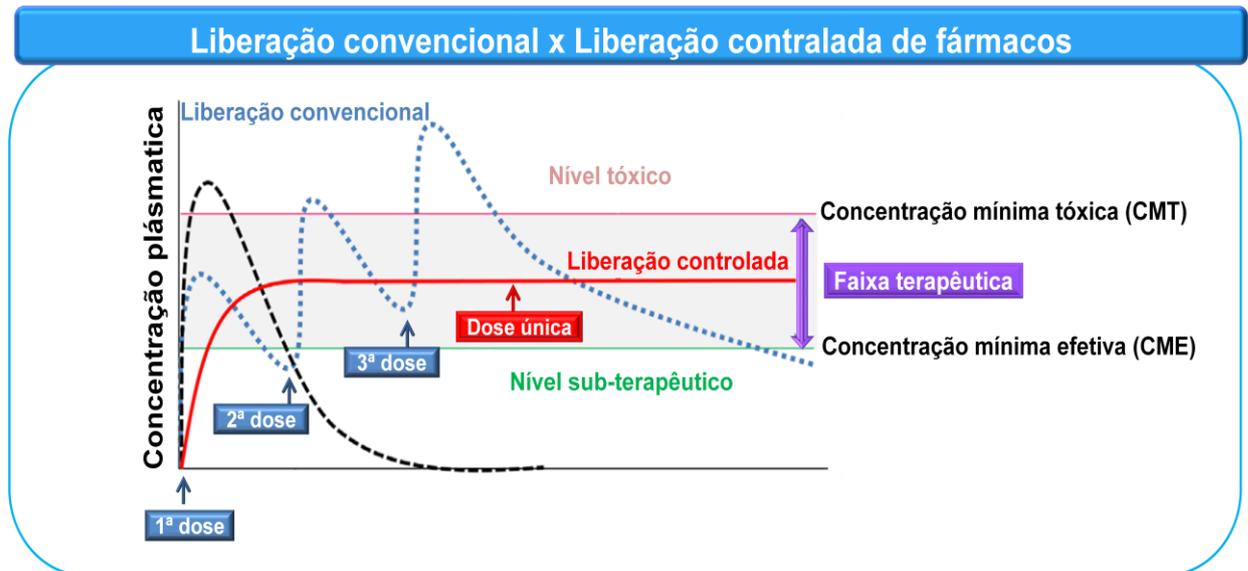


Figura 17. Gráfico da variação na concentração do fármaco pelo tempo. Perfil farmacocinético associado com o mecanismo de liberação convencional e controlada de fármacos (Fonte: Adaptado de LEE; YEO, 2015).

Em geral, um dos principais objetivos dos sistemas de liberação controlada é, após administração do medicamento com uma única dose, liberar o fármaco controladamente mantendo a concentração sanguínea constante, entre a concentração mínima eficaz (CME) e a concentração mínima tóxica (CMT) (SIEGEL; RATHBONE, 2012), na faixa terapêutica por longo período de tempo, ou seja, é obter um perfil de liberação que minimize os efeitos tóxicos, promovendo o efeito terapêutico do medicamento, por meio do alcance de quantidades adequadas e permanência no sítio de ação desejado (LEE; YEO, 2015).

Quando os SLC's são comparados a outros sistemas de dosagem convencional, algumas vantagens são encontradas, tais como: maior eficácia terapêutica, maior tempo de permanência na circulação; administração segura e conveniente com redução do número de doses e redução de custos devido à diminuição da quantidade de fármaco empregado (AZEVEDO, 2002).

Além disso, alguns fármacos que apresentam baixa biodisponibilidade ou efeitos adversos, como irritação local, podem ter estes problemas minimizados ou até solucionados, através do uso de sistemas de liberação controlada com matriz polimérica (KOST; LANGER, 2001; JAIN *et al.*, 2005; LIECHTY *et al.*, 2010).

Formas farmacêuticas de liberação controlada apesar de possuírem inúmeras vantagens possuem algumas limitações, como: restrições para fármacos com baixo tempo de meia-vida, com dificuldade de absorção no trato gastrointestinal e muito

potentes; impossibilidade de interrupção do efeito terapêutico imediato em caso de intoxicação ou intolerância e risco de acumulação do fármaco com velocidade de eliminação lenta (LIECHTY *et al.*, 2010).

Os SLC's preparados a partir de materiais poliméricos podem ser classificados de acordo com o mecanismo/princípio que governa a liberação de fármacos: (i) sistemas de liberação controlados por difusão; (ii) sistemas de liberação ativados pelo solvente, (iii) sistemas de liberação controlados por ação química (RABASCO, 1997).

Vários processos podem regular a liberação em uma mesma forma farmacêutica, dependendo do tipo de polímero empregado e das propriedades físico-químicas do fármaco (PEZZINI *et al.*, 2007). A erosão, a difusão e o intumescimento das matrizes são os mecanismos pelos quais os sistemas matriciais podem controlar a liberação das substâncias ativas, Figura 18 (LOPES *et al.*, 2005).

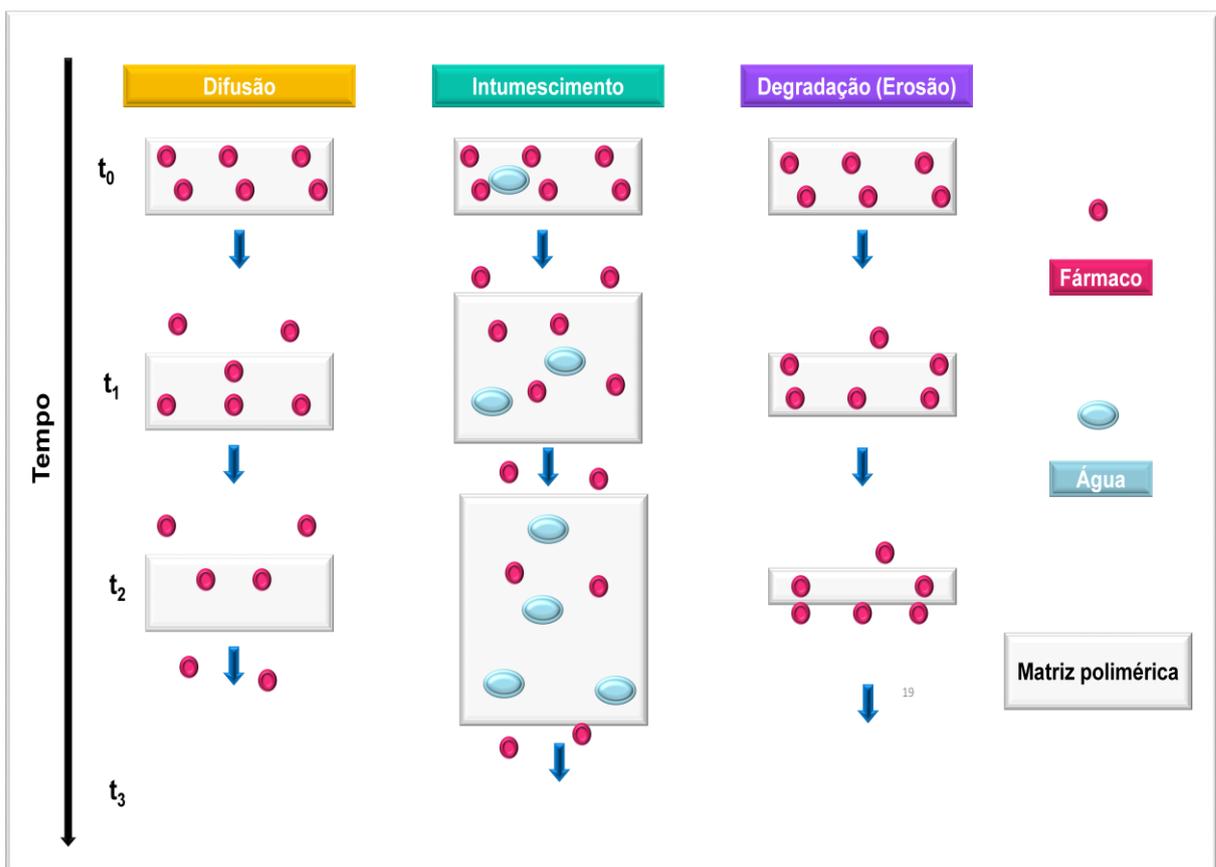


Figura 18. Mecanismos de liberação de fármacos por difusão, intumescimento ou erosão (Fonte: Adaptado de BAJPAI *et al.*, 2008).

A predominância de um destes mecanismos depende invariavelmente das propriedades dos polímeros empregados no sistema (LI; JASTI, 2006). De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contato com o meio de dissolução (ou fluido biológico), elas podem manter a sua estrutura mais ou menos constante ao longo de todo o processo de dissolução ou podem sofrer um fenômeno de intumescimento e depois de erosão (LOPES *et al.*, 2005). Na prática, não existe um mecanismo dominante responsável pela liberação do fármaco, sendo este determinado por uma combinação dos vários mecanismos possíveis.

Os SLC's de fármacos podem apresentar-se através de comprimidos, filmes, cremes, pomadas, géis, nanoesferas, soluções, matrizes porosas para implantes e outros (WANG *et al.*, 2006). Entre eles, o desenvolvimento de sistemas terapêuticos transdérmicos tem gerado interesse e grande atenção tem sido dada a utilização de filmes poliméricos tais sistemas.

2.5.1 Sistemas terapêuticos transdérmicos (STT's)

Os Sistemas Terapêuticos Transdérmicos (STT's) são sistemas que vem sendo amplamente estudados, desenvolvidos e usados, mundialmente. O desenvolvimento de sistemas que permitam a passagem de uma quantidade suficiente de fármaco, através da pele para a corrente sanguínea, em um tempo hábil, é um desafio para os farmacêuticos (JOHN, 2014). Estes sistemas são capazes de controlar a velocidade de liberação sem alterar a estrutura química da molécula transportada.

São medicamentos preparados para aplicação sobre a pele com conseqüente liberação do fármaco. Após a permeação cutânea, o fármaco atinge regiões mais profundas (tecidos subjacentes) e a corrente sanguínea, visando ação sistêmica do fármaco, e podem ser apresentados como adesivos (patches) (AULTON, 2005; SWARBRICK, 2007).

A liberação de fármacos por via transdérmica é segura e conveniente. O sistema transdérmico é uma via alternativa a oral, nos casos de toxicidade e instabilidade ao tratogastrintestinal (TGI), baixa absorção pelo TGI ou curto tempo de meia-vida dos fármacos, e extensivo efeito de primeira passagem hepática (OECD, 2004).

A utilização da via transdérmica oferece vantagens quando comparada às outras vias de administração. Os STT's apresentam como vantagens: evitar o metabolismo de primeira passagem hepática, minimizar efeitos colaterais indesejáveis, possibilitar a utilização de substâncias ativas com meia-vida curta e estreita janela terapêutica, comodidade ao paciente devido à eliminação de perfil de múltipla dosagem, administração indolor e não invasiva, aumento da adesão do paciente à terapia devido à facilidade de administração (BADRAN *et al.*, 2009). As desvantagens para esses sistemas seriam: os fármacos devem apresentar características desejáveis para a penetração através do estrato córneo (pele), probabilidade de desenvolver dermatite de contato no local de aplicação e a função de barreira da pele.

O primeiro adesivo desenvolvido e aprovado para uso tópico pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 1979, veiculava escopolamina. O sistema foi preparado a partir do PEVA (etileno vinil acetato) e/ou do PP (polipropileno) poroso. Baseava-se na liberação de escopolamina durante 72 h para profilaxia ou tratamento de náuseas e vômitos causado por cinetose, com o nome comercial de Transderm-Scop®, da Ciba (ALLEN *et al.*, 2005; PRAUSNITZ; LANGER, 2008).

Na sequência, outros sistemas começaram a ser comercializado desta vez contendo nicotina (Niquitin™) para auxiliar no abandono ao fumo; a nitroglicerina para prevenção e o tratamento de angina pectoris, entre eles: Deponit®, da Pharma Schwartz /Lohmann; Nitrodisc®, da Seale; Nitro-Dur®, da Key e Transderm-Nitro®, da Ciba. Sistemas Transderm-Nitro® é um sistema terapêutico transdérmico do tipo reservatório que libera nitroglicerina numa taxa de 0,5 (mg/cm²)/dia para alívio diário de angina (ALLEN *et al.*, 2005; PRAUSNITZ; LANGER, 2008).

Fármacos de diversas classes terapêuticas têm sido incorporados em formas farmacêuticas para serem administrados pela via transcutânea, entre os quais, a heparina, a lidocaína e muitos hormônios sexuais (ZHAO *et al.*, 2009a). O desenvolvimento de formulações transdérmicas é uma estratégia interessante para o transporte de diversas classes de fármacos, tanto hidrofílicos quanto lipofílicos, representando uma alternativa para superar aspectos relacionados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos medicamentos quando utilizados por outras vias (TEICHMANN *et al.*, 2007; BADRAN *et al.*, 2009).

Os sistemas transdérmicos são constituídos de diferentes polímeros que originam membranas conformáveis com diferentes graus de adesividade,

translucidez e capacidade oclusiva, além de níveis de transmissão de vapor d'água e taxa de liberação do fármaco variável (KANDAVILLI *et al.*, 2002). O fármaco e os excipientes devem ser compatíveis e produzir um produto estável, eficaz, atrativo, seguro e de fácil administração. Podem ser encontrados na forma matricial, onde os fármacos estão dispersos na matriz polimérica ou reservatório, nesse caso o princípio ativo se encontram em solução e a membrana polimérica é responsável apenas pela liberação.

O desenvolvimento dos sistemas para administração transdérmica de fármaco exige requisitos próprios, devendo apresentar propriedades como: perfil farmacocinético e farmacodinâmico que permitam uma liberação constante de fármaco, por um período de tempo prolongado; frequência de administração, sendo uma vez por dia até uma vez por semana; bom aspecto visual; fácil remoção e ser não irritante (WOKOVICH *et al.*, 2006).

2.6 Metodologias de estudo *In vitro* para formulações transdérmicas

No que concerne à liberação do fármaco se faz necessário realizar estudos que caracterizem o processo de difusão e permeação de fármacos após a aplicação tópica (SILVA *et al.*, 2010).

Os testes *in vitro* permitem avaliar alguns fenômenos que ocorrem entre a aplicação do produto e o efeito medido farmacologicamente, de modo rápido e sem interferência de fatores biológicos, apesar de não simular a membrana biológica (SATO *et al.*, 2007). O método *in vitro* busca mimetizar o processo de liberação e permeação transdérmica *in vivo* (SILVA *et al.*, 2010). Os estudos de permeação *in vitro* empregam membranas artificiais poliméricas, permitindo apenas reproduzir a passagem quantitativa e qualitativa do princípio ativo a partir da forma farmacêutica, demonstrando limites evidentes quanto à complexidade biológica e físico-química da pele do homem.

O método aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para testes de cinética de liberação e permeação de fármacos que mimetiza o processo de liberação e penetração transdérmica *in vivo*, a partir de sistemas transdérmicos ou formas farmacêuticas semissólidas, utiliza uma célula de difusão de Franz, equipada com ou sem membrana (biológicas ou artificiais) (SHAH *et al.*, 1998), e tem como

maior vantagem à aplicabilidade da primeira Lei de Fick (lei que descreve a difusão) na sua forma mais simples (CAL; CENTKOWSKA, 2008). A célula de Franz é bastante utilizada devido ao baixo custo, boa reprodutibilidade dos resultados e realização em pequeno espaço de tempo, comparativamente com outras técnicas (DHIMAN *et al.*, 2011).

A célula vertical de Franz, Figura 19, segue o modelo bicompartimental apresentando um compartimento doador, contendo a solução com o fármaco, e outro receptor que é preenchido com uma solução tampão capaz de criar uma condição de não saturação do sistema dinâmico e que é designada como condição *sink*. Entre os compartimentos supracitados, é colocada a membrana, que pode ser artificial (membranas poliméricas) ou biológica - método “*ex vivo*” - (pele de coelhos, ratos, porco, humana obtida de autópsias ou de cirurgia plástica) (RODRÍGUEZ-BELENGUER *et al.*, 2014).

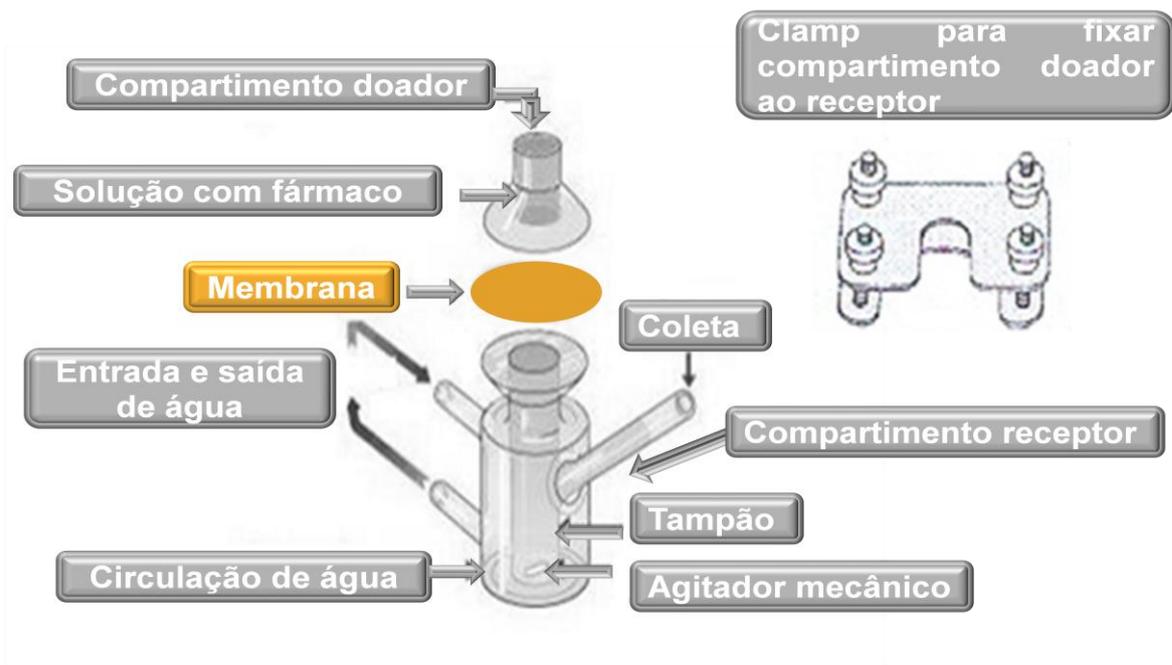


Figura 19. Representação da célula de difusão de Franz. (Fonte: Adaptada de SILVA *et al.*, 2008).

O perfil de permeação do fármaco na pele é obtido por retiradas de alíquotas da solução receptora, em intervalos pré-determinados, durante 24 h, e pela análise das concentrações do fármaco nas amostras utilizando métodos analíticos, como cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) ou espectrofotometria na região do ultravioleta/visível (UV-Vis) (DHIMAN *et al.*, 2011).

Em ensaio, SILVA *et al.*, (2008) montaram um sistema com cerca de seis células individuais, conectadas a um banho termostaticado ($37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$) sob agitação magnética constante por um período de 12 h, para um perfil cinético de liberação e de 24 h para um perfil cinético de permeação.

O sistema deve possibilitar agitação constante, temperatura controlada e facilidade de amostragens da solução receptora (OECD, 2004). A temperatura do sistema é controlada e mantida por um banho termostaticado, que circula através de uma jaqueta que envolve a câmara receptora. A distribuição homogênea da temperatura na solução receptora é alcançada pelo emprego de barras magnéticas controladas por agitadores magnéticos (SARTORELLI *et al.*, 2000). Quando controlados os parâmetros envolvidos nesta metodologia, como a natureza da membrana, a temperatura, a dose e a agitação, simulam ao máximo o fenômeno da passagem percutânea da droga *in vivo*. As amostras coletadas devem apresentar no mínimo 5 tempos de coletas diferentes durante todo o período para determinação do fluxo de liberação (RODRÍGUEZ-BELENQUER *et al.*, 2014).

2.7 Modelos cinéticos

A difusão é o processo pelo qual a matéria é transportada de um local para outro situado no interior do próprio sistema e resulta de movimentos moleculares aleatórios, que ocorrem em pequenas distâncias (COSTA; LOBO, 1999). Num sistema de difusão, o fármaco pode estar revestido por uma membrana polimérica (ou incorporado em matriz polimérica). Geralmente, a água difunde-se para a membrana ou para a matriz, o fármaco dissolve-se e finalmente difunde-se para fora do polímero. A difusão em muitos polímeros não é adequadamente descrita pela lei de Fick ou por expressões dela derivadas, expressões essas dependentes da concentração e com condições de fronteira constantes (MANADAS *et al.*, 2002).

O uso de modelos matemáticos vem sendo importante no desenvolvimento de dispositivos farmacêuticos de liberação controlada com o objetivo de delinear a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica que o contém (KAMOUN *et al.*, 2015). Estes modelos trazem inúmeros benefícios práticos como a possibilidade de simular o efeito dos parâmetros delineados, a redução do número de experimentos necessários, além de facilitarem o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos. O tipo de fármaco, a sua forma polimórfica, cristalinidade, tamanho

de partícula, solubilidade e quantidade incorporada na forma farmacêutica podem influenciar a cinética de liberação (LYRA *et al.*, 2007).

Existem atualmente diversos modelos matemáticos aplicados ao controle dos sistemas matriciais de liberação controlada de fármacos como os apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Modelos matemáticos aplicados em sistemas de liberação controlada de fármacos.

Modelos	Equação
Ordem zero	$Q_t = Q_0 + K_0 t$
Primeira ordem	$hQ_t = hQ_0 + K_1 t$ ou $\log Q_1 = \log Q_0 + \frac{K_1}{2,303} t$
Higuchi	$Q_1 = f_1 = K_H \sqrt{t}$
Hixson-Crowell	$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t$
Korsmeyer-Peppas	$\frac{M_{(t-1)}}{M_\infty} = at^n$
Baker-Lonsdale	$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = kt$

(Fonte: COSTA; LOBO, 2001b).

A cinética de ordem zero está relacionada com a dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas que não desagregam e que liberam o fármaco lentamente, desde que a sua área não se modifique e que não se atinjam condições de equilíbrio (MANADAS *et al.*, 2002). As formas farmacêuticas que seguem este perfil liberam quantidades iguais de fármaco por unidade de tempo, sendo um modelo ideal para as formas farmacêuticas de liberação prolongada. Este modelo pode ser representado pela seguinte Equação 1 simplificada:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (1)$$

onde, Q_t é a quantidade de fármaco dissolvido ao tempo t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco dissolvido na solução (a maioria das vezes $Q_0 = 0$) e K_0 é a constante de liberação de ordem zero.

A aplicação do modelo de cinética de primeira ordem de dissolução foi proposta inicialmente por GIBALDI e FELDMAN (1967) e depois por WAGNER

(1969). As formas farmacêuticas que seguem este perfil de dissolução, tais como as que contêm fármacos hidrossolúveis em matrizes porosas, liberam o fármaco de forma proporcional à quantidade remanescente no seu interior de tal modo que a quantidade de fármaco liberada por unidade de tempo diminui (MULYE; TURCO, 1995). A Equação 2 representa esse modelo:

$$\log Q_1 = \log Q_0 + \frac{K_1}{2,303} t \quad (2)$$

onde Q_1 é a quantidade de fármaco liberado no tempo t , Q_0 é a quantidade inicial de fármaco na solução e K_1 é a constante de liberação de primeira ordem.

Diversos modelos teóricos para estudar a liberação de fármacos solúveis e pouco solúveis incorporados em matrizes semissólidas e sólidos foram desenvolvidos por Higuchi. Este modelo pode ser usado para descrever a dissolução de fármacos a partir de diversas formas farmacêuticas de liberação controlada, tais como alguns sistemas transdérmicos, e comprimidos matriciais com fármacos hidrossolúveis (COSTA; LOBO, 2001b). O estudo de dissolução a partir de um sistema plano constituído por matriz homogênea pode ser exemplificado pela Equação 3:

$$Q_1 = f_1 = K_H \sqrt{t} \quad (3)$$

onde Q_1 é a quantidade de fármaco libertado no tempo t por unidade de área, K_H é a constante de dissolução de Higuchi, que descreve a liberação do fármaco como um processo de difusão baseado na lei de Fick.

O modelo de Hixson-Crowell aplica-se a formas farmacêuticas, tais como os comprimidos, nos quais a dissolução ocorre em planos que são paralelos à superfície do fármaco se as dimensões do comprimido diminuïrem proporcionalmente, de tal modo que a forma geométrica inicial se mantém constante durante todo o processo (HIXSON; CROWELL, 1931). Quando se utiliza este modelo, assume-se que a taxa de liberação é limitada pela dissolução das partículas do fármaco e não pela difusão que possa ocorrer através da matriz polimérica (COSTA; LOBO, 2001b). A equação (Equação 4) do modelo de Hixson e Crowell mostra que a área de uma partícula é proporcional à raiz cúbica do seu volume, derivando uma equação que pode ser descrita da seguinte forma:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \quad (4)$$

onde, W_0 é a quantidade inicial de fármaco existente na forma farmacêutica, W_t é a quantidade restante de fármaco existente na forma farmacêutica ao tempo t e K_S é a constante que incorpora a relação superfície/volume (COSTA; LOBO, 2001b).

O modelo de Korsmeyer-Peppas é um dos mais utilizados. Este modelo matemático tem sido usado com muita frequência para descrever a liberação do fármaco a partir de diversos tipos de formas farmacêuticas de liberação modificada (SANGALLI *et al.*, 1994). Este relaciona exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo através da Equação 5 (KORSMEYER *et al.*, 1983):

$$\frac{M_{(t-1)}}{M_\infty} = at^n + b \quad (5)$$

onde, a é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da forma farmacêutica, n é o expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação do fármaco, e a função de t é M_t/M_∞ (liberação fracional do fármaco), (b) é o efeito de liberação abrupta inicial, e (t) é o tempo de espera no início da liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica.

Este modelo é genericamente utilizado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possam estar envolvidos mais do que um tipo de mecanismos de liberação (PEPPAS, 1985; MANADAS *et al.*, 2002).

O modelo Baker-Lonsdale descreve a liberação controlada do fármaco a partir de matrizes esféricas, sendo representada pela Equação 6 a seguir (BAKER, LONSDALE, 1794; COSTA, LOBO, 2001b):

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_m C_{ms}}{r_0^2 C_0} t \quad (6)$$

onde, M_t é a quantidade de fármaco liberado ao tempo t e M_∞ é a quantidade de fármaco liberada a um tempo infinito, D_m é o coeficiente de difusão, C_{ms} é a solubilidade do fármaco na matriz, r_0^2 é o raio da matriz esférica e C_0 é a concentração inicial do fármaco na matriz. Desta forma, um gráfico que relacione o lado esquerdo da equação e o tempo será linear se as condições estabelecidas forem satisfeitas e a equação pode ser escrita da seguinte forma:

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = kt \quad (7)$$

onde, a constante de liberação (k) corresponde ao declive. Esta equação tem sido utilizada para a linearização dos dados de liberação de diversas formulações de microcápsulas ou microesferas (COSTA, LOBO, 2001b).

2.8 Fármacos incorporados em sistemas de liberação controlada

No desenvolvimento de sistemas terapêuticos transdérmicos, os fármacos precisam apresentar de preferência algumas características como: baixo peso molecular, coeficiente de partição ($\log P$) entre 1 e 4 e tempo de meia vida ≤ 10 h (KELEB *et al.*, 2010; LANE *et al.*, 2012).

O peso molecular influencia a difusão do fármaco na pele, moléculas menores difundem com facilidade e moléculas maiores necessitam de auxílio para serem transportadas através da pele (KELEB *et al.*, 2010). O tempo de meia vida plasmática é um parâmetro que deve ser observado quando se seleciona um fármaco, pois fornece informações sobre a sua distribuição no organismo. Além disso, os fármacos empregados em STT's devem ser não sensibilizantes e irritantes, ou seja, não podem ser dermatotóxicos.

2.8.1 Paracetamol

O paracetamol, Figura 20, (acetaminofeno; N-(4-Hidroxifenil) acetamida) é um metabólito da acetanilida. É utilizado desde 1878 até hoje, em muitos países, como analgésico e antipirético, comercializado sozinho ou associado, no alívio de sintomas relacionados a processos virais, dores crônicas e odontológicas, sendo ainda bastante difundido em pediatria (FLOWER; VANE, 1972).

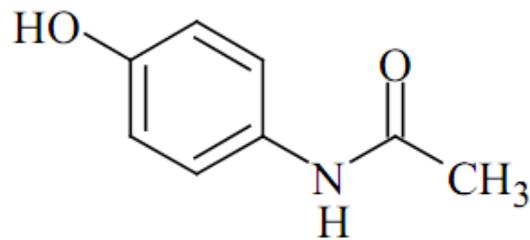


Figura 20. Fórmula estrutural do paracetamol. (Fonte: Adaptado de FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

É um pó cristalino branco, inodoro, com leve sabor amargo, solúvel em água, álcool etílico, clorofórmio, glicerina e fracamente solúvel em éter etílico (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Apresenta uma fórmula molecular $C_8H_9O_2$ e peso molecular igual a 151,16 g/mol. O seu coeficiente de partição (log P) é 0,50 e o pKa é de 9,51 a temperatura ambiente (25°C) (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). É classificado no grupo três como altamente solúvel e pouco permeável, segundo o sistema de classificação biofarmacêutica (AMIDON *et al.*, 1995).

O paracetamol é um dos fármacos mais utilizados no Brasil, como antipirético e analgésico no tratamento da dor leve a moderada quando não há necessidade de efeito antiinflamatória (KATZUNG, 2003), sendo valioso para pacientes nos quais o ácido acetilsalicílico está contra indicado (ex: pacientes com úlceras pépticas) ou quando o prolongamento do tempo de sangramento constitui uma desvantagem (KOROLKOVAS, 2003).

O paracetamol pertence à classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), tem como mecanismo de ação a inibição da síntese de prostaglandinas, através da inibição da enzima ciclooxigenase (COX), porém não constitui um agente útil no tratamento de condições inflamatórias.

O paracetamol sofre absorção rápida e quase completa pelo trato gastrointestinal (RANG *et al.* 2007). A concentração no plasma atinge pico em 30-60 minutos e a meia vida plasmática é de cerca de 2 h, após a administração de doses terapêuticas (GOODMAN; GILMAN, 2006). Possui como medicamento de referência o Tylenol®.

A dose oral convencional é de 300-1000 mg (650mg por via retal) (KOROKOLVAS, 2003). A dose diária não deve passar 4000 mg. Normalmente, o paracetamol é administrado em doses de 0,5 a 1 g, 3 a 4 vezes ao dia. Não se

devendo exceder o total de 5 comprimidos revestidos num intervalo de 24 h (GOODMAN; GILMAN, 2006). A dor aguda e a febre podem ser tratadas com 325-500 mg, quatro vezes ao dia, com doses proporcionalmente menores em crianças (KATZUNG, 2003). Devido ao uso de doses frequentes ao longo do dia para obtenção de efeito terapêutico e o curto tempo de meia vida, a dosagem do paracetamol sugere o desenvolvimento de formulações para liberação controlada (GRASSI *et al.*, 2003) e vem sendo estudado em sistemas de liberação transdérmica (CERNIKOVA *et al.*, 2014; PRIPEM *et al.*, 2008).

2.8.2 Propranolol

O cloridrato de propranolol (cloridrato de (\pm) -1-isopropilamino-3-(1-naftiloxi)-2-propranol), Figura 21, é um beta bloqueador usado para o tratamento da hipertensão. Foi aprovado pelo FDA em 1968 para a terapia em arritmias.

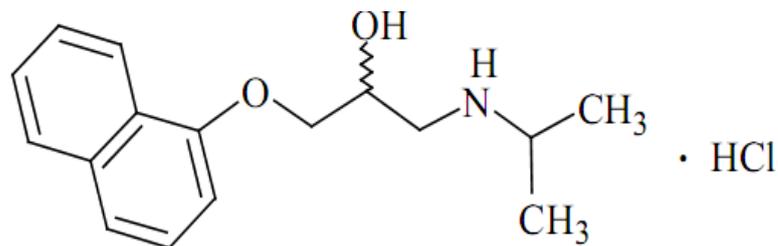


Figura 21. Estrutura química do propranolol (Fonte: Adaptado de FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

O propranolol é um pó branco, inodoro, de sabor amargo e de aspecto cristalino ou amorfo. É solúvel em água e etanol, pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter etílico. Apresenta fórmula molecular $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ e massa molar de 295,80 g/mol (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). É classificado biofarmaceuticamente como classe I, apresentando alta solubilidade e alta permeabilidade (AMIDON *et al.*, 1995; VOGELPOEL *et al.*, 2004). É caracterizado por apresentar logP igual a 3, e um tempo de meia vida biológica de 4 h, o que o torna um candidato adequado para ser administrado por via transdérmica a uma velocidade controlada (AQIL *et al.*, 2005; AHAD *et al.*, 2011).

O propranolol é um antagonista competitivo não seletivo de receptores adrenérgico, bloqueia igualmente os receptores β_1 e β_2 . Tem sido amplamente utilizado no tratamento da hipertensão e muitos outros distúrbios cardiovasculares (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Ele é absorvido completamente por administração via oral e sofre um metabolismo de primeira passagem hepática extensa e altamente variável após a administração oral, com uma baixa biodisponibilidade sistêmica, relatado de 23%. Estudos de liberação controlada de propranolol tem mostrado que a administração transdérmica do propranolol pode aumentar a sua biodisponibilidade em até 7-8 vezes (AHAD *et al.*, 2011).

A dose terapêutica é geralmente administrada de 40 ou 80mg ao dia. Entre as principais desvantagens na utilização do propranolol por via oral nas formas farmacêuticas convencionais são os efeitos adversos resultantes da ação dos betabloqueadores como: broncoconstrição, depressão cardíaca, bradicardia, hipoglicemia, fadiga e extremidades frias (KATZUNG, 2004; GOODMAN; GILMAN, 2006; RANG *et al.*, 2007). Portanto, uma maneira de minimizar esses efeitos indesejados seria a liberação do fármaco de forma controlada por via transdérmica. A incorporação do propranolol em sistemas transdérmicos de liberação controlada de fármacos vem sendo estudado (DEY *et al.*, 2007; MISHRA *et al.*, 2007; CUI *et al.*, 2011; AHAD *et al.*, 2011).

2.8.3 Fluconazol

O fluconazol (α -(2,4-Difluorfenil)- α -(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol) é um antifúngico, Figura 22, derivado triazólico resultante da substituição do anel imidazólico por triazólico, apresentando um amplo espectro de ação e seletividade pelo citocromo P450 da célula fúngica. Exerce atividade sobre várias espécies de fungos causadores de micoses profundas e mucocutâneas (JANSSEN *et al.*, 1987; KOROLKOVAS, 2003).

É um pó branco ou quase branco, inodoro, de sabor amargo e aspecto cristalino ou amorfo, solúvel em metanol, etanol e pouco solúvel em água e solúvel em soluções diluídas de ácidos minerais e hidróxidos alcalinos. Tem $C_{13}H_{12}F_2N_6O$

como fórmula molecular e um peso molecular de 306,27 g/mol. Apresenta coeficiente de partição (log P) de 0,40 (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010).

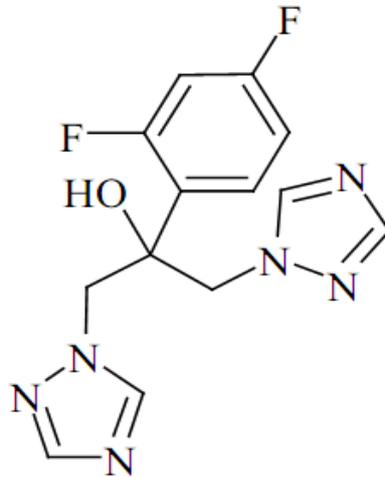


Figura 22. Estrutura química do fluconazol (Fonte: Adaptado de FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010).

É um fármaco estável, hidrossolúvel, com baixa toxicidade e massa molar relativamente pequena (FROMTLING, 1988). Sua eficácia contra uma grande variedade de fungos patogênicos é reconhecida (COELHO *et al.*, 2004). Possui classificação biofarmacêutica descrita na literatura como sendo classe I. Sendo considerado, portanto, um fármaco de alta solubilidade e permeabilidade (AMIDON *et al.*, 1995).

O fluconazol é um medicamento antifúngico, utilizado por via oral no tratamento de micoses sistêmicas. Efeitos colaterais presentes em alguns pacientes são náuseas, dor abdominal, vômitos, diarreia, cefaleia, raramente hepatotoxicidade e outros. É disponível para uso oral e parenteral. A via oral é reservada para os casos mais leves e para terapêutica de manutenção a longo prazo. Ao contrário dos outros antifúngicos do grupo, o fluconazol não é metabolizado pelo organismo do homem, mas é excretado sem alteração na urina (KATZUNG, 2004; GOODMAN; GILMAN, 2006; RANG *et al.*, 2007). As posologias dependem do agente fúngico causador da doença.

Capítulo 3

Metodología experimental



3. Metodologia

3.1 Reagentes

Entre os reagentes utilizados estão:

- ✓ Goma xantana (Sigma-Aldrich);
- ✓ Poli (álcool vinílico): 22.000 g/mol, 87-89% hidrolisado (Sigma-Aldrich);
- ✓ Ácido cítrico monohidratado granular (J.T. Baker);
- ✓ Hidróxido de sódio (Fmaia);
- ✓ Sílicagel azul (Dinâmica);
- ✓ Etanol P.A. (Dinâmica);
- ✓ Acetona (Synth);
- ✓ Cloreto de sódio (Biotec);
- ✓ Cloreto de potássio (Fmaia);
- ✓ Fosfato de potássio monobásico (Vetec);
- ✓ Fosfato de sódio dibásico (Vetec);
- ✓ Paracetamol
- ✓ Fluconazol
- ✓ Propranolol
- ✓ Meio de cultura Agar nutriente (DIFCO LABORATORIES/France/USA);
- ✓ Meio de cultura Agar Sabouraud Dextrose – ASD (DIFCO LABORATORIES/FRANCE/ USA);

Todos os fármacos (paracetamol, propranolol e fluconazol) utilizados neste trabalho foram gentilmente doados pelo Professor MSc. Pablo Queiroz Lopes, Laboratório de Farmacotécnica / Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF) / Centro de Ciências da Saúde (CCS) / Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

3.2 Preparação dos filmes poliméricos

Nesta seção será descrita a metodologia de preparação dos filmes poliméricos usados no trabalho. Foram preparados filmes e blendas poliméricas a 1% (m/v) e 0,25% (m/v) na presença e ausência de agente reticulante.

3.2.1 Preparação dos filmes poliméricos 1% (m/v)

Os filmes poliméricos foram obtidos pelo método de evaporação do solvente (*casting*) em placas de poli (tetrafluoroetileno) (*Teflon*®), por ser inerte e apresentar baixa aderência aos filmes formados (UYAR *et al.*, 2006).

Soluções filmogênicas 1% (m/v) de GX e PVA foram preparados pela dissolução de cada polímero em água deionizada, sob agitação magnética à temperatura ambiente, por 24 h.

A solução constituída de goma xantana 1% (m/v) foi preparada pela dissolução de 0,4 g de goma em 40 mL de água deionizada. A solução de poli (álcool vinílico) 1% (m/v) foi obtida pela adição de 0,4 g do polímero em 40 mL de água deionizada, onde foi submetida a aquecimento (70°C), por 2 h, para facilitar a solubilização do PVA. As soluções filmogênicas de blendas poliméricas (1% m/v) formadas por GX/PVA (50/50 m/m) foram preparadas de maneira semelhante à descrita para os polímeros puros. Para a solubilização e homogeneização, estas soluções foram agitadas magneticamente a temperatura ambiente, por 24 h.

Em seguida, todas as soluções filmogênicas foram vertidas em placas de Teflon® para evaporação do solvente e obtenção dos filmes constituídos por GX e/ou PVA à temperatura ambiente, em 48 h (Figura 23).



Figura 23. Esquema da preparação dos filmes poliméricos.

3.2.2 Preparação dos filmes reticulados com AC 1% (m/v)

Os filmes com ácido cítrico foram preparados de forma semelhante descrita acima. No caso dos filmes e blendas com 20% de AC, 0,08 g de AC foi adicionado à solução após a adição de GX e PVA. Em relação aos filmes com 30% de agente reticulante, 0,12 g de AC foi acrescentado à solução. Em seguida, as soluções foram vertidas em placas de Teflon® para evaporação do solvente e obtenção dos filmes a temperatura ambiente.

Na sequência, os filmes obtidos foram levados a uma mufla (EDG, série F1800), onde foram submetidos à temperatura de 170°C por 3 h. A reação de reticulação é relatada para ocorrer a temperaturas entre 140 e 175° C (Figura 33) (BUENO *et al.*, 2013; BIRCK *et al.*, 2014).

Filmes 0,25% (m/v) sem agente reticulante e reticulados com AC utilizados para análise no FTIR foram preparados de forma semelhante ao descrito para os filmes 1% (m/v).

3.3 Caracterizações dos filmes poliméricos

3.3.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os filmes (0,25% m/v) formados por GX e/ou PVA sem aditivo e com ácido cítrico foram analisados em um Espectrofotômetro de Infravermelho com Transformada de Fourier modelo IR Prestige-21 da Shimadzu pertencente ao Laboratório de Química Orgânica Medicinal do Departamento de Química da UFPB, em suporte para filmes, sendo analisados diretamente no aparelho. Os filmes foram previamente secos em estufa a 80°C durante 72 h. As varreduras foram realizadas na faixa espectral de 4000-400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} à temperatura ambiente.

3.3.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia dos filmes (1% m/v) formados por GX, PVA, GX/PVA sem agente reticulante e reticulados com ácido cítrico foi analisada com o auxílio de um Microscópio Eletrônico de Varredura modelo LEO 1430 (Zeiss) disponível no LSR (Laboratório de Solidificação Rápida, CT, UFPB). As superfícies superiores foram fixadas em suporte metálico (*stubs*) e metalizadas com uma fina camada de ouro e as fotomicrografias foram obtidas com aumento de 3000x e tensão de aceleração de 15 e 20 kV.

3.3.3 Ensaios de solubilidade e intumescimento

Filmes poliméricos de GX/PVA (1% m/v) reticulados com 20 e 30% de ácido cítrico (2 cm x 2 cm) foram secas, pesadas e submetidas a ensaios de intumescimento e solubilidade.

Em relação à solubilidade, os filmes reticulados foram imersos em 30 mL de água deionizada. Após 24 h de imersão em água, os filmes foram secos em estufa a 80°C até massa constante. A Equação 8 foi utilizada para determinar a percentagem

mássica do filme solubilizado (S %) a partir da quantidade de massa de água absorvida pelo filme em relação a sua massa inicial (ZAMUDIO-FLORES *et al.* 2006).

Para determinação do grau de intumescimento os filmes também foram secos e pesados (W_0) imersos em 30 mL de água deionizada, em um béquer de 50 mL, a 25°C. Após imersão por diferentes períodos de tempo, as amostras foram cuidadosamente removidas do meio e depois de leve secagem da superfície com um papel absorvente para retirar o excesso de água, sendo então, pesados (W_t) para avaliar o intumescimento como uma função do tempo de imersão (ZHANG *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 1997). O máximo tempo de imersão foi de 48 h. A percentagem de intumescimento do filme (I %) também foi determinada de acordo com a Equação 8, a partir da quantidade de massa de fluido absorvida pelo polímero em relação a sua massa inicial, isto é, a diferença do peso intumescido (W_t) e o peso seco, dividida pelo peso seco (W_0) (ZHANG, 2007).

$$S (\%), I(\%) = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100 \quad (8)$$

onde, W_t é a massa do filme intumescido no tempo t e W_0 é a massa da amostra seca. As análises de intumescimento e solubilidade foram realizadas em triplicata.

3.3.4 Ensaios de permeabilidade ao vapor de água (P_{VA})

A permeabilidade ao vapor de água (P_{VA}) dos filmes poliméricos (1% m/v) sem agente reticulante e reticulados com AC foi determinada gravimetricamente a 24°C seguindo a metodologia ASTM E-96-00 (*Standard test methods for water vapor transmission of materials*) com modificações (ASTM E96-00, 1993).

Os filmes foram previamente secos em estufa a 80°C por 72 h. Tanto os filmes não reticulados como os reticulados (espessura média dos filmes 0,05 mm \pm 0,01) foram cortados na forma de círculos e selados na abertura superior de uma célula de permeação, com diâmetro determinado, capaz de prover uma área superficial conhecida (6,2 cm de diâmetro), contendo sílica gel seca (2,0% umidade relativa) isolada do ambiente de acondicionamento pelo filme cuja P_{VA} se deseja conhecer (área de permeação de 32,15 cm²).

As células foram colocados em um recipiente sob umidade relativa de $75 \pm 5\%$ contendo solução supersaturada de cloreto de sódio. Todo o sistema (célula + sílica + filme) foi pesado em determinados intervalos de tempo por 72 h. Pesagens periódicas determinam a taxa de transmissão de água através do filme e oito pesagens geralmente são suficientes (ASTM E96-00, 1993). As medidas foram realizadas em duplicata. A quantidade de água permeada através dos filmes foi determinada pelo ganho de massa do sistema em função do tempo.

Quando a relação entre o ganho de peso (Δw) e do tempo (Δt) é linear, o declive (slope) do gráfico é usado para calcular a taxa de vapor de transmissão de água (WVTR) e a permeabilidade ao vapor de água (P_{VA}) (GALLO *et al.*, 2000). As mudanças de peso das células de permeação foram registradas e plotadas em função do tempo. A inclinação de cada curva foi calculada por regressão linear e coeficiente de correlação ($r^2 \gg 0,99$) (ARVANITTOYANNIS; BILIADERIS, 1999). A WVTR. A P_{VA} pode ser calculada a partir da Equação 9:

$$WVTR = \Delta w / (\Delta t \cdot A) \quad (g \cdot m^{-2} \cdot s^{-1}) \quad (9)$$

onde, $\Delta w / \Delta t$ = taxa de transferência, quantidade de perda de umidade por unidade de tempo ($g \cdot s^{-1}$); A = a área exposta para transferência de umidade (m^2) (CHENG *et al.*, 2002).

Após o teste de permeação, a espessura dos filmes foi medida e os valores de permeabilidade ao vapor de água ($g \cdot m^{-2} \cdot s^{-1} Pa^{-1}$) foram calculados pela Equação 10 a seguir:

$$P_{va} = WVTR \times l / \Delta p \quad (g \cdot m^{-2} \cdot s^{-1} Pa^{-1}) \quad (10)$$

Onde, l é a espessura do filme, Δp é o gradiente de pressão de vapor de água entre os dois lados do filme (Pa) e P_{va} = permeabilidade do filme (DEBEAUFORT *et al.*, 1993).

A espessura dos filmes poliméricos (ϵ) foi medida usando um micrômetro (ZAAS Precision), com sensor de medida de $0,25 \times 0,01$ mm de diâmetro, sendo calculado o valor médio a partir de 5 medidas em pontos diferentes.

3.3.5 Análise termogravimétrica (TGA)

A degradação térmica dos filmes poliméricos (1% m/v) sem agente reticulante e reticulados foi realizada em um analisador termogravimétrico (Shimadzu, DTG-60H), disponível no Laboratório de Compostos de Coordenação e Química de Superfície do Departamento de Química da UFPB. Cerca de 5 ± 1 mg de filmes poliméricos foram cortados em pedaços, acondicionados em cadinho de platina e analisados na taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ de 25-600°C. As curvas termogravimétricas foram obtidas utilizando atmosfera de nitrogênio (N_2) e fluxo de 50 mL x min^{-1} . As curvas foram analisadas através do *Software Origin 8*, para verificar o perfil de decomposição térmica.

3.3.6 Estudo cinético de degradação térmica

O estudo cinético de degradação térmica dos filmes poliméricos 1% (m/v) foi realizado a partir de dados provenientes das curvas termogravimétricas (TG) referentes às decomposições térmicas dos filmes constituídos por GX/PVA, pelo método de OZAWA (1965). As análises dos filmes reticulados e não reticulados (5 ± 1 mg) foram realizadas em termobalança modelo TGA-60/Shimadzu com aquecimento de 25-600°C sob atmosfera de N_2 (50 mL x min^{-1}), em diferentes taxas de aquecimento (β) de 10, 20 e 40°C/min .

As temperaturas de decomposição foram obtidas dos picos de temperatura de máxima degradação térmica T_M das curvas termogravimétricas derivadas (DTG). A caracterização cinética foi realizada utilizando dados obtidos pelo método não-isotérmico de Ozawa conforme programa de análise cinética desenvolvido pela Shimadzu. Técnicas termoanalíticas podem ser utilizadas para a realização de estudos de reações com o intuito de se determinar parâmetros cinéticos, como por exemplo, a energia de ativação (E_a), o fator frequência (A), e a ordem de reação (n) (BROWN, 2001; FELIX *et al.*, 2009). Foram obtidos os parâmetros cinéticos: energia de ativação (E_a), ordem de reação (n) e fator de frequência (A). A energia de ativação, E_a , é a barreira energética necessária para converter reagentes em produtos e pode ser determinada a partir do coeficiente angular (*slope*) dos gráficos de Arrhenius (\log . da razão de aquecimento versus $1/T$), para diferentes razões de

aquecimento. O fator frequência (A) fornece a medida de frequência de ocorrência de uma situação da reação. A ordem da reação (n) é definida como a variação da velocidade da reação com a concentração dos reagentes. A ordem de reação foi obtida a partir do gráfico que correlaciona a massa residual da amostra pelo tempo reduzido em minutos (OZAWA, 2000).

3.3.7 Ensaio de biodegradabilidade em solo

A degradabilidade dos filmes poliméricos 1% (m/v) constituídos por GX e/ou PVA reticulados e não reticulados foram determinados pelos ensaios de biodegradação em solo, ou teste de enterramento em solo.

Amostras das diferentes composições dos filmes poliméricos (n=10) formadas por GX/PVA (1% m/v) sem agente reticulante e reticulados com 20 e 30% de ácido cítrico foram cortados (2 cm x 2 cm), previamente secas em estufa a 80°C e pesadas (W_i). Em seguida, as amostras foram enterradas, com 3 cm de profundidade da superfície, em um recipiente contendo terra vegetal simulando o ambiente externo, à temperatura ambiente. O experimento foi realizado em um período de 5 meses. A fim de localizar os filmes, após terem sido enterrados, os locais onde os filmes foram enterrados foram sinalizados.

Os filmes foram coletados a partir do solo em tempos pré-determinados e pesados para avaliar a perda de massa. Os filmes reticulados foram lavados com água deionizada para retirar o excesso de terra da sua superfície, em seguida foram secos em estufa à temperatura de 80°C até massa final constante. A perda de peso com o tempo da amostra foi utilizada para determinar a taxa de degradação dos filmes com a Eq. 12 (OOI *et al.*, 2012).

$$\text{Degradação (\%)} = \frac{W_i - W_d}{W_i} \times 100 \quad (11)$$

onde, W_i é o peso inicial das amostras de filmes e W_d é o peso seco da amostra após ter sido submetido ao teste de biodegradação em solo.

3.4 Aplicações dos filmes poliméricos

3.4.1 Avaliação da atividade biológicas dos filmes poliméricos

O estudo da atividade antimicrobiana dos filmes poliméricos (1% m/v) reticulados (20 e 30% de AC) e sem agente reticulante frente a cepas de bactérias e leveduras foi realizado pela Professora Dr^a. Edeltrude de Oliveira Lima no Laboratório de Micologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas/Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Paraíba e pela aluna Ana Luiza A. L. Perez do Programa de Pós-Graduação em Odontologia/ Centro de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Paraíba

Os filmes poliméricos utilizados nos ensaios de atividade antimicrobiana foram cortados na forma de discos com diâmetro de aproximadamente 10 mm. Foi feito controle de crescimento dos microrganismos no meio de cultura adequado para cada grupo.

Nos ensaios para avaliação da atividade biológica dos filmes, foram incluídas dez cepas, incluindo *Staphylococcus aureus* ATCC (*American Type Culture Collection*)-6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-25853, *Candida albicans* ATCC 76.645, *Candida tropicalis* ATCC-13803, *Aspergillus flavus* LM-47, *Aspergillus flavus* LM- 58, *Aspergillus niger* LM-115; *Penicillium* LM-4 e *Penicillium* LM-6. As cepas foram adquiridas no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, Laboratório de Micologia e de Microbiologia do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba. Estas foram mantidas em meio de cultura apropriado, agar Nutriente e agar Sabouraud Dextrose-ASD (DIFCO LABORATORIES/France/USA) e conservadas a 4 °C (geladeira); e a 35 °C (leveduras).

Os meios de culturas utilizados nos ensaios de atividade antimicrobiana foram agar Nutriente e agar – ASD (DIFCO LABORATORIES/ USA/France), ambos para manutenção das cepas e ensaios biológicos. Os meios foram preparados conforme as instruções do fabricante.

A suspensão dos microrganismos foi preparada conforme o tubo 0.5 da Escala McFarland, ajustada através de leitura espectrofotométrica (Leitz-Photometer

340-800), para 90% T (530 nm), correspondendo, aproximadamente, a 10^6 UFC/mL (NCCLS, 2000; HADACEK; GREGER, 2000; CLEELAND; SQUIRES, 1991).

Os ensaios para avaliar a atividade antimicrobiana através da Concentração Inibitória Mínima-CIM foram realizados pelo método de difusão em meio sólido e/ou diluição em meio líquido, obedecendo aos protocolos de BAUER *et al.*, 1966; CLEELAND; SQUIRES, 1991; HADACEK; GREGER, 2000; PRYA *et al.*, 2014.

Os testes foram feitos em placas de Petri (15 x 90 mm) descartáveis (CRALISP) e estéreis, onde foi depositado 1 mL do inóculo de cada microrganismo, previamente preparado. Foram adicionados 20 mL de ASD, fundido e resfriado a 45-50°C. Foi feita homogeneização lenta. Após solidificação do meio, foram depositados os discos de cada filme polimérico com 10 mm de diâmetro. Ao mesmo tempo foi realizado controle para cada microrganismo nas mesmas condições dos ensaios biológicos.

Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado foi expresso pela média aritmética dos halos de inibição obtidos nos dois ensaios. A atividade biológica do produto foi interpretada e considerada ativa ou não, conforme os seguintes parâmetros: diâmetro < 10 mm = inativo; 10-12 mm = parcialmente ativo; 12-18 mm = ativo; >18 mm = muito ativo (WONG-LEUNG, 1988; RIOS *et al.*, 1988; NAQVI *et al.*, 1991; COLE, 1994; ALVES *et al.*; 2000).

3.4.2 Ensaios de liberação controlada de fármacos

3.4.2.1 Preparação do tampão fosfato PBS pH 7,4

O tampão fosfato PBS pH 7,4 foi utilizado como solvente para obtenção das curvas de calibração dos fármacos e nos ensaios de liberação de fármacos. Para preparação do tampão foram pesados 8,00 g de NaCl, 0,20 g de KCl, 1,44 g de Na₂HPO₄, 0,24 g de KH₂PO₄ em 1L de água deionizada. O pH da solução foi medido em 7,4 utilizando pHmetro.

3.4.2.2 Construção da curva analítica para o paracetamol, propranolol e fluconazol

A curva de calibração do paracetamol foi preparada a partir de uma solução-uma solução estoque (20 µg/mL), nas concentrações de 1, 2, 4, 8, 10, 12, 16 e 20 µg/mL. Para a elaboração da curva analítica do propranolol foi obtida uma uma solução-estoque de 80 µg/mL. A partir da solução-estoque a curva foi construída com as concentrações de 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 e 80 µg/mL. A curva de calibração do fluconazol foi obtida a partir de uma solução-estoque (100 µg/mL) utilizando as concentrações de 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 µg/mL. Para a construção de todas as curvas foram feitas diluições volumétricas das soluções-estoque utilizando como diluente tampão fosfato pH 7,4.

As soluções foram submetidas à varredura na região do UV entre 200-400 nm em cubeta de quartzo (1 cm de caminho ótico). Os valores de absorbância foram determinados espectrofotometricamente em um espectrofotômetro modelo 1800 Shimadzu nos comprimentos de onda (λ) 243 nm (paracetamol), 290 nm (propranolol) e 261 nm (fluconazol) correspondente as absorções máximas para os fármacos nesta região espectral. As medidas foram realizadas em triplicata. As médias das áreas relacionadas às três determinações para cada diluição dos fármacos foram plotadas no eixo das ordenadas e as concentrações no eixo das abscissas para a construção da curva analítica.

3.4.2.3 Ensaio de liberação controlada de fármacos *in vitro*

Os filmes poliméricos constituídos por GX e/ou PVA reticulados com 20 e 30% de AC foram aplicados na área de liberação controlada de fármacos. Os estudos de liberação *in vitro* através das membranas poliméricas foram realizados em triplicata através da utilização de três células de difusão vertical de Franz, todas apresentando área de difusão de 1,76 cm² e compartimento receptor com capacidade de aproximadamente 15 mL. O compartimento doador é fechado e fica preenchido pela formulação em estudo durante o período de ensaio.

Para os ensaios de liberação controlada de fármacos as três células de Franz foram interligadas com circulação de água, auxiliada por uma bomba submersa para

aquário com vazão de 150 mL/min, e banho-maria termostatizado mantendo a temperatura a $37 \pm 2^\circ\text{C}$.

O compartimento receptor foi preenchido com solução tampão fosfato pH 7,4 até formar menisco positivo. Os filmes poliméricos a serem testados foram cortados e dispostos nas células, evitando a formação de bolhas, entre o compartimento receptor e o doador, iniciando o contato da membrana com a solução receptora por um dos lados para facilitar o ajuste e o outro lado do filme fica em contato com a solução contendo o fármaco. Os filmes poliméricos foram previamente mantidos em contato com a solução receptora (tampão fosfato pH 7,4) por 1 h. O sistema foi preso com uma garra metálica e a região da membrana protegida com Parafilm para evitar vazamento. O compartimento receptor foi mantido sob agitação, com auxílio de uma pequena barra magnética a $37 \pm 2^\circ\text{C}$ (banho-maria termostatizado) durante todo o experimento.

Soluções saturadas dos diferentes fármacos a terem a liberação controlada estudada como paracetamol (10 mg/mL), propranolol (5 mg/mL) e fluconazol (5 mg/mL) foram adicionados no compartimento doador (volume de 4mL).

A retirada das amostras para análise foi realizada com o auxílio de uma seringa de 3 mL acoplada a uma sonda uretral. Alíquotas de 3 mL foram coletadas do compartimento receptor após 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 h de ensaio de liberação, dessa mesma forma, o mesmo volume (3 mL) de tampão fosfato pH 7,4 foi repostado imediatamente para manter a condição *sink*. As amostras coletadas foram diluídas em tampão fosfato pH 7,4 em balão volumétrico de 25 mL.

A determinação das concentrações dos fármacos liberados pelos filmes poliméricos nas soluções coletadas foi acompanhada por medidas de absorbâncias utilizando o comprimento de onda específico para cada fármaco: 243 nm (paracetamol), 290 nm (propranolol) e 261 nm (fluconazol) utilizando um espectrofotômetro UV-vis modelo 1800 da Shimadzu com base nas curvas de calibração previamente obtidas. Para o cálculo da quantidade liberada, foram consideradas as diluições que ocorreram após a primeira coleta. A quantidade de fármaco acumulada no compartimento receptor (Q , $\mu\text{g cm}^{-2}$), em cada tempo, foi calculada, considerando o volume total da célula de Franz, a quantidade de fármaco retirada nas coletas de amostras anteriores e a área de difusão para a liberação na célula a partir da Equação 12 (PATEL *et al.*, 2013; ZHU *et al.*, 2008):

$$Q_t = V_r \times C_t + \sum_{i=0}^{t-1} V_s \times C_i / A \quad (12)$$

onde, C_t é a concentração de fármaco na solução do compartimento receptor em cada tempo de amostragem, C_i é a concentração de cada amostra, V_r e o V_s são os volumes do compartimento receptor e da alíquota retirada, respectivamente. O A é a área de difusão ($1,76 \text{ cm}^2$). O fluxo (J) ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$) foi determinado pela inclinação da curva obtida Q ($\mu\text{g cm}^{-2}$) versus tempo (h) (PANIGRAHI *et al.*, 2005) O coeficiente de permeabilidade (K_p) foi calculado conforme Equação 13 (OZGUNEY *et al.*, 2006):

$$K_p = J/C_d \quad (13)$$

onde, J é o fluxo ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$) e (C_d) é a concentração no compartimento doador da célula de Franz.

3.4.2.4 Estudo da cinética de liberação dos fármacos

A partir dos dados de liberação obtidos, foi realizada a análise dos mecanismos envolvidos no processo de liberação dos fármacos, através da aplicação de vários modelos matemáticos como: Ordem zero (Equação 1), Primeira-Ordem (Equação 2), Higuchi (Equação 3), Hixson–Crowell (Equação 4), Korsmeyer-Peppas (Equação 5) e Baker–Lonsdale (Equação 6), com auxílio do Software Sigma Plot 12. Os modelos matemáticos foram empregados em todo o perfil de liberação, exceto os modelos de Peppas que utilizaram os dados referentes a 60% de liberação do fármaco.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

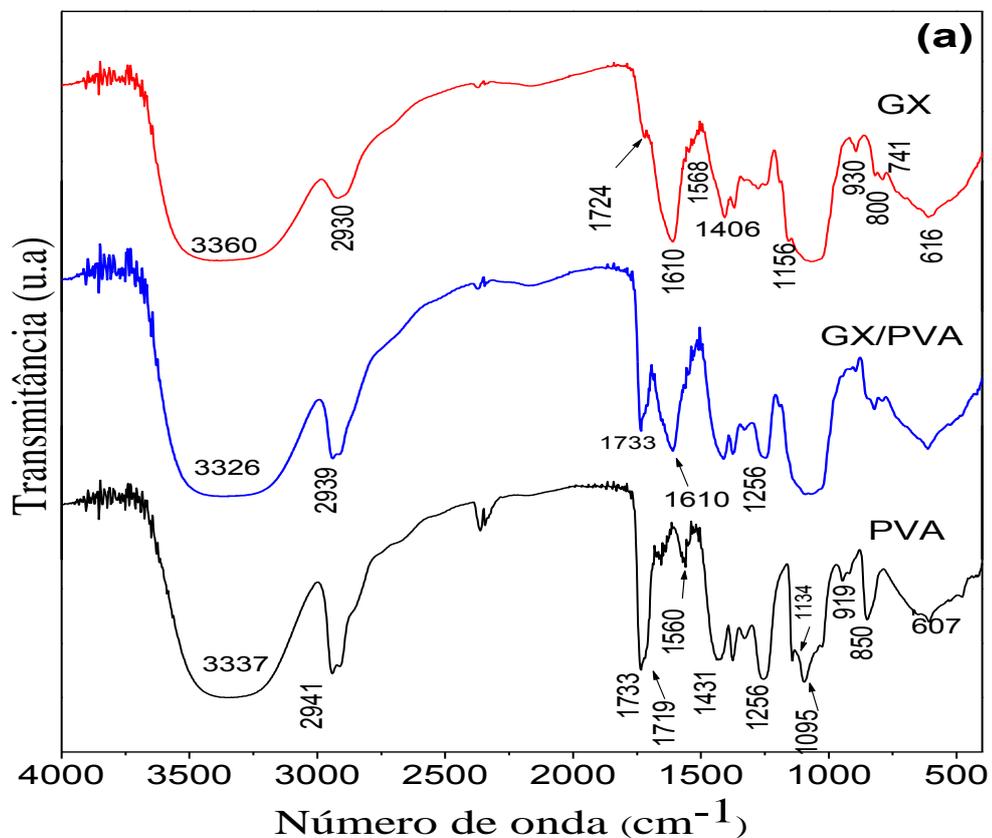


Caracterização dos filmes poliméricos

4. Resultados e Discussão da caracterização dos filmes poliméricos

4.1 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Neste trabalho, a espectroscopia (FTIR) foi utilizada para caracterizar a presença de grupos químicos específicos dos polímeros nos filmes poliméricos, interações e miscibilidade entre os polímeros nas blends, e investigar o processo de reticulação a partir da adição de ácido cítrico aos filmes reticulados. Os espectros de infravermelho obtidos para os filmes constituídos por GX, PVA e GX/PVA não reticulados e reticulados com 20 e 30% de ácido cítrico estão apresentados na Figura 24a, b e c, respectivamente.



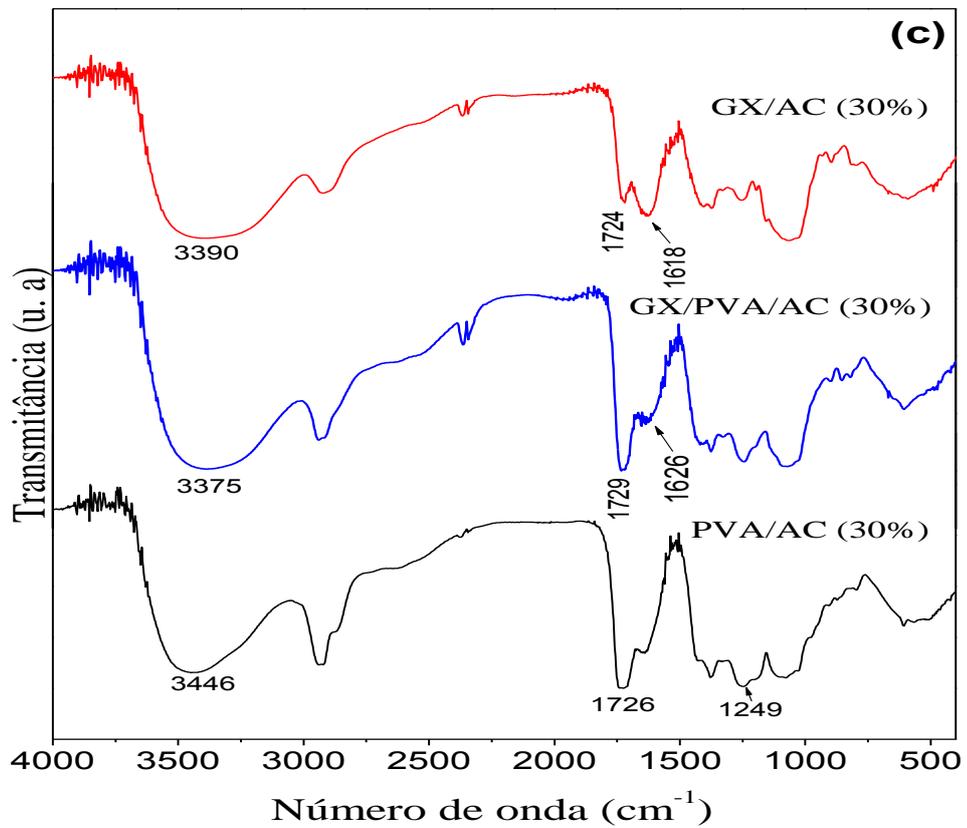
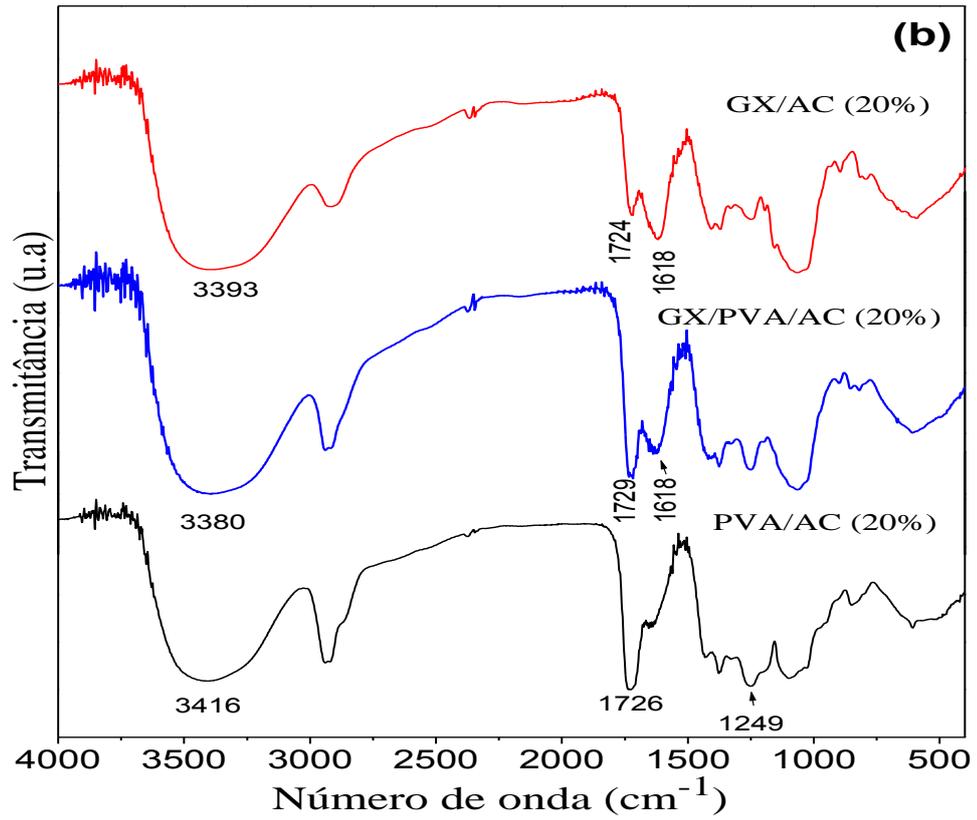


Figura 24. Espectros de infravermelho obtidos para os filmes formados por GX e PVA não reticulados **(a)**, reticulados com 20 **(b)** e 30% **(c)** de ácido cítrico.

Os espectros dos filmes não reticulados (Figura 24a) e reticulados com 20 e 30% de AC (Figura 24b e 24c) apresentaram uma banda larga entre 3500-3200 cm^{-1} relacionada ao estiramento de grupos OH e COOH dos polímeros, e OH da água envolvidos nas ligações de hidrogênio inter e intramoleculares, além de grupos hidroxilas e carboxilas presentes no ácido cítrico, nos filmes em que este foi utilizado (WANG *et al.*, 2014). Também foram observadas bandas na região compreendida entre 3000-2800 cm^{-1} que representam estiramento de grupos alquilas (CERQUEIRA *et al.*, 2012).

No espectro dos filmes de GX não reticulados, Fig. 24a, foram observadas bandas entre 930-741 cm^{-1} correspondente a estrutura sacarídea da goma xantana, indicando a presença de unidades de glicose em ligação β e unidades de manose em ligação α . As bandas entre 1400-800 cm^{-1} estão relacionadas aos modos de estiramento C-C-O, C-OH e C-O-C da cadeia principal do polímero (FRIGANT *et al.*, 1995). Em 1156 cm^{-1} foi observada uma banda relativa a vibrações C-O-C das unidades de glicose (BUENO *et al.*, 2013). As bandas em 1568 cm^{-1} (estiramento assimétrico C-O) e 1406 cm^{-1} (estiramento simétrico C-O) foram atribuídas aos ânions carboxilatos (GILS *et al.*, 2009). Foram observadas bandas relacionadas a carbonilas (C=O) de grupos carboxilas em 1724 cm^{-1} , referindo-se a grupos acetato ou piruvato, e em 1610 cm^{-1} e 612 cm^{-1} , indicativas de grupos carboxilatos (DARZI *et al.*, 2012).

O espectro para os filmes de PVA não reticulados, Fig. 24a, mostraram bandas relacionadas aos grupos hidroxilas e acetato. As bandas em 850 e 607 cm^{-1} correspondem a vibração de grupos C-C e flexão de grupos -OH fora do plano, respectivamente (ABDELRAZEK *et al.*, 2010). A absorção em 919 cm^{-1} tem sido relacionada à estrutura sindiotática e é atribuída a vibração de grupos -CH₂ (JIPA *et al.*, 2012). Bandas entre 1150 e 1000 cm^{-1} foram indicativas de estiramento C-O e O-H (ABDELRAZEK *et al.*, 2010). Ocorreu também uma banda definida em 1095 cm^{-1} correspondente ao estiramento simétrico C-O-C (MAHMOUD *et al.*, 2014). Uma banda em forma de ombro foi observada em 1134 cm^{-1} indicativa de vibrações de grupos (C-O) representativa da sequência cristalina do PVA (JIPA *et al.*, 2012). Bandas em 1560 e 1431 cm^{-1} estão relacionadas à vibrações de grupos O-H (ABDELRAZEK *et al.*, 2010; KUMAR *et al.*, 2010). A banda em 1733, 1719 e 1256 cm^{-1} podem ser atribuída a vibrações de estiramento C=O e C-O-C de grupos acetatos remanescentes do processo de hidrólise do poli (vinil acetato) (KOPČLOVÁ

et al., 2013). As bandas em 1733 e 1719 cm^{-1} foram atribuídas a grupos carbonilas livres e não associados, e associados através de ligações de hidrogênio, respectivamente (ABDELRAZEK *et al.*, 2010; KOPČLOVÁ *et al.*, 2013).

Interações sobre a forma de ligações de hidrogênio entre GX e PVA nas blendas são descritas na faixa de 3600-3000 cm^{-1} . O espectro das blendas, Fig. 24a, mostrou pequenos deslocamentos de bandas referentes aos grupos hidroxilas envolvidos nas ligações de hidrogênio, podendo sugerir interações entre os polímeros (SUDHAMANI *et al.*, 2013). O espectro para os filmes de GX/PVA mostraram bandas características de cada polímero, como por exemplo, as bandas em 1733 e 1256 cm^{-1} presentes nos filmes formados por PVA, e a banda em 1610 cm^{-1} indicativo de grupos carboxilatos dos filmes de GX. Foram observados deslocamentos de bandas entre 1200-1000 cm^{-1} (estiramento C-O e O-H) e 1600-1400 cm^{-1} e a presença de bandas com menor intensidade, como as em 1733 e 1256 cm^{-1} (KOPČLOVÁ *et al.*, 2013), quando se compara os espectros do filmes PVA e da blendas GX/PVA. Estes podem estar relacionados com interações entre polímeros, possivelmente através de ligações de hidrogênio (NING *et al.*, 2007), e podem sugerir compatibilidade e miscibilidade entre os polímeros.

As Figuras 24b e 24c mostraram os espectros para os filmes reticulados com 20 e 30% de ácido cítrico. A reticulação da GX e PVA com ácido cítrico ocorre entre 160-175°C por um processo de esterificação, que envolve a desidratação e a formação de ligações éster entre os grupos hidroxilas e carboxilas presentes no ácido cítrico, PVA e GX (SHI *et al.*, 2007)

Em todos os espectros dos filmes reticulados, Fig. 24b e c, foram observadas bandas entre 1729 e 1724 cm^{-1} que intensificadas sugerem que ocorreu esterificação entre os polímeros e o AC (BUENO *et al.*, 2013; SHI *et al.*, 2007; REDDY *et al.*, 2010). Foram observadas bandas de absorção em 1618 e 1626 cm^{-1} para filmes de GX/AC em 1249 cm^{-1} para os filmes PVA/AC, que podem ser indicativas de grupos C-O e de formação de ligações cruzadas entre as cadeias de GX, PVA e AC (LUSIANA *et al.*, 2013). Os espectros para os filmes contendo ácido cítrico mostraram que as bandas relacionadas com as vibrações de grupos hidroxilas se encontraram intensificadas e deslocadas para maiores valores de número de onda, o que pode ser atribuído ao aumento do número de grupos hidroxilas e carboxilas com a adição de ácido cítrico às composições (LUSIANA *et al.*, 2013; GUPTA *et al.*, 2012).

4.2 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A avaliação da morfologia dos filmes (1% m/v) não reticulados e reticulados com ácido cítrico foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (MEV). As Figuras 25 e 26 apresentaram as micrografias de superfície dos filmes formados por GX e PVA na ausência e na presença do agente reticulante AC (20 e 30%).

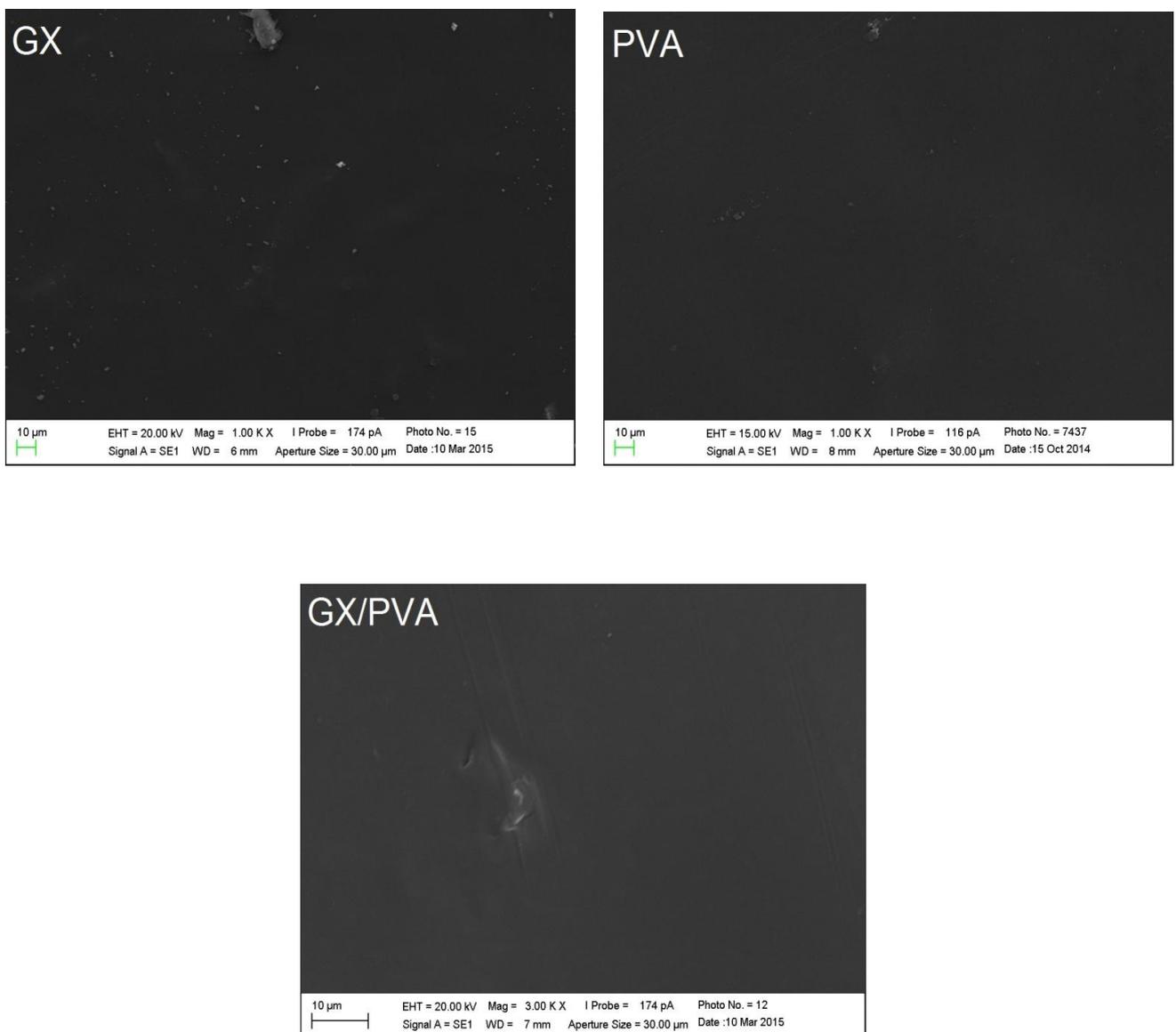


Figura 25. Micrografias para as superfícies dos filmes poliméricos de GX e PVA não reticulados (aumento 3000x).

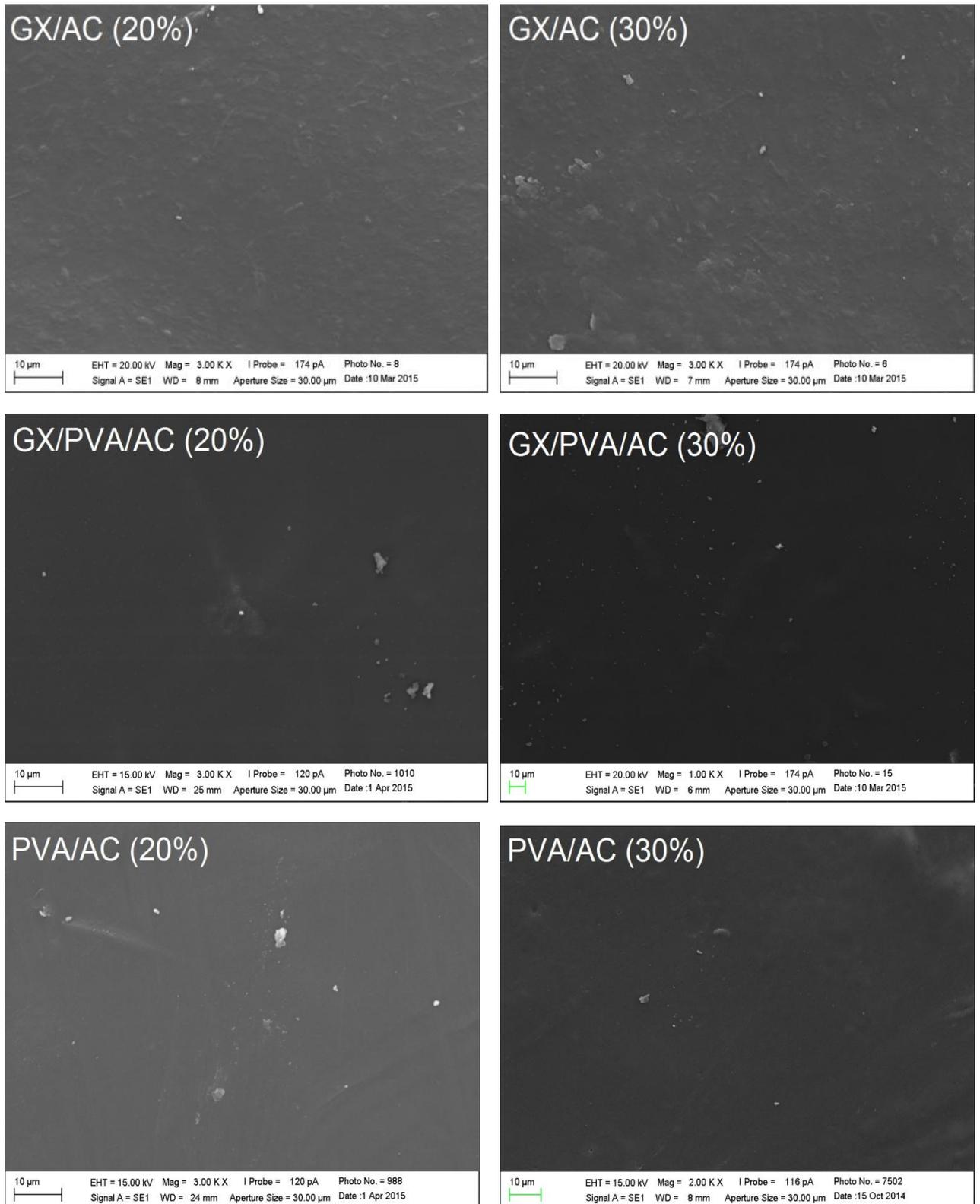


Figura 26. Micrografias para as superfícies dos filmes poliméricos constituídos por GX e PVA reticulados com AC (20 e 30%) (aumento 3000x).

Todas as composições de filmes, não reticulados e reticulados com ácido cítrico (20 e 30%), analisadas por MEV não apresentaram alterações, heterogeneidade ou segregações.

As micrografias para os filmes de GX e PVA não reticulados revelaram superfície lisa, homogênea, compacta e com ausência de poros. A blenda de GX/PVA apresentou superfície homogênea e lisa sem irregularidades sendo indicativo de compatibilidade e miscibilidade entre os polímeros.

Os filmes reticulados com ácido cítrico também apresentaram superfície lisa. As micrografias para esses filmes mostraram também a presença de partículas poliméricas que não foram totalmente solubilizadas em água, ou impurezas do ambiente que devem ter precipitado durante a evaporação do solvente. Foi observada acomodação uniforme dos polímeros durante a formação da superfície lisa dos filmes, sendo uma boa propriedade, pois sistemas de liberação controlada de fármacos requerem superfície lisa dos materiais, sem rugosidades ou imperfeições para facilitar a liberação de fármacos. Não foram identificadas diferenças na superfície dos filmes com o acréscimo de ácido cítrico.

4.3 Ensaio de solubilidade e intumescimento

A solubilidade em água é uma propriedade importante de filmes poliméricos biodegradáveis em relação ao seu emprego, pois algumas aplicações requerem insolubilidade ou pouca solubilidade em água para manter a integridade do material (PEREZ-GAGO; KROCHTA, 2001).

A solubilidade (S) e intumescimento (I) dos filmes poliméricos (1% m/v) constituídos por GX e PVA reticulados com 20 e 30% de AC foram determinadas gravimetricamente em função do tempo, e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 2. O grau de intumescimento dos filmes permaneceu praticamente constante a partir de 24 h de análise, desta forma estão apresentados na Tabela 2 apenas os valores referentes à média das medidas (n=3) realizada após 24 h de imersão. Não foram realizadas medidas para filmes sem ácido cítrico, uma vez que eles são totalmente solúveis em água.

Tabela 2. Solubilidade e intumescimento para os sistemas estudados.

Sistemas	20% ácido cítrico		30% ácido cítrico	
	S(%)	I(%) (24 h)	S(%)	I(%) (24 h)
GX	11,64 ± 0,89	43,78 ± 1,57	9,84 ± 2,67	35,96 ± 1,36
GX/PVA	7,67 ± 2,09	47,59 ± 4,35	5,82 ± 1,00	42,47 ± 2,79
PVA	4,38 ± 1,30	26,20 ± 1,35	3,57 ± 0,45	22,35 ± 1,84

A integridade dos materiais após o teste de solubilidade é um fator importante a ser observado. Após imersão em água por 24 h, todos os filmes avaliados apresentaram-se inteiros e aparentemente íntegros, indicando que a rede polimérica se manteve intacta. Tal comportamento também foi observado nos estudos de ZAVAREZE *et al.*, (2012).

Os filmes formados por GX/AC apresentaram maior solubilidade em água ($\approx 10,0\%$), enquanto os filmes de PVA/AC foram menos solúveis ($\approx 4,0\%$). As blendas formadas por GX/PVA/AC apresentaram um comportamento intermediário ($\approx 6,0\%$) quando comparado aos filmes GX/AC e PVA/AC, mostrando que a associação da GX com o PVA melhorou as propriedades das blendas em relação aos filmes formados apenas por GX.

A diminuição de grupos hidroxilas que passaram a formar ligações éster com ácido cítrico resulta na perda da natureza polar do composto e resulta na diminuição da solubilidade do polímero em água. Foi observado que a concentração do ácido cítrico influenciou nas propriedades de solubilidade. O aumento da concentração de AC reduziu a solubilidade dos filmes, pois as porções de grupos hidrofóbicos aumentaram o que acarretou no acréscimo da quantidade de grupos esterificados e diminuição da porção de hidroxilas livres para interagir por ligações de hidrogênio. Além disso, grupos reativos do AC não envolvidos na reticulação, pois é improvável que todos estejam esterificados, podem formar fortes ligações de hidrogênio com grupos hidroxilas da GX e PVA, melhorando as interações entre as moléculas e diminuindo a sensibilidade em água (GHANBARZADEHA *et al.*, 2011; ANGLES; DUFRENSE, 2000).

Considerando que os filmes poliméricos não reticulados são totalmente solúveis em água, a eficiência da reticulação para os filmes contendo AC foi confirmada pela redução da solubilidade deles em água (GHANBARZADEHA *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2014; ABDILLAHI *et al.*, 2013), como observado na Tabela 2, a solubilidade dos filmes GX/AC, GX/PVA/AC, e PVA/AC sugeriu que o processo de reticulação foi eficiente. O filme de PVA/AC (30% AC) apresentou menor solubilidade (3,57%) e o de GX/AC (20%) (11,64%) apresentou maior percentagem de solubilidade.

A solubilidade dos filmes de PVA em água é influenciada pela grande quantidade de grupos hidroxilas presentes na sua estrutura formando fortes ligações de hidrogênio (inter e intramolecular), afetando e diminuindo a solubilidade dos filmes de PVA em água (GOHIL *et al.*, 2006). Além disso, a presença de grupos acetatos residuais no PVA parcialmente hidrolisado podem aumentar a hidrofobicidade e tornar os filmes menos solúveis em água (GOHIL *et al.*, 2006). As blendas apresentaram um comportamento intermediário entre os filmes dos polímeros compostos por um único polímero, apresentando valores de 7,67% (20% AC) e 5,82% (30% AC).

As medidas do grau de intumescimento para os filmes GX/PVA reticulados com AC (20 e 30%) foram realizadas e os resultados estão apresentados na Tabela 2 e nas Figuras 27 (a e b). A cinética de intumescimento dos filmes é uma importante propriedade no que diz respeito as suas aplicações práticas (NGUYEN; LIU, 2013).

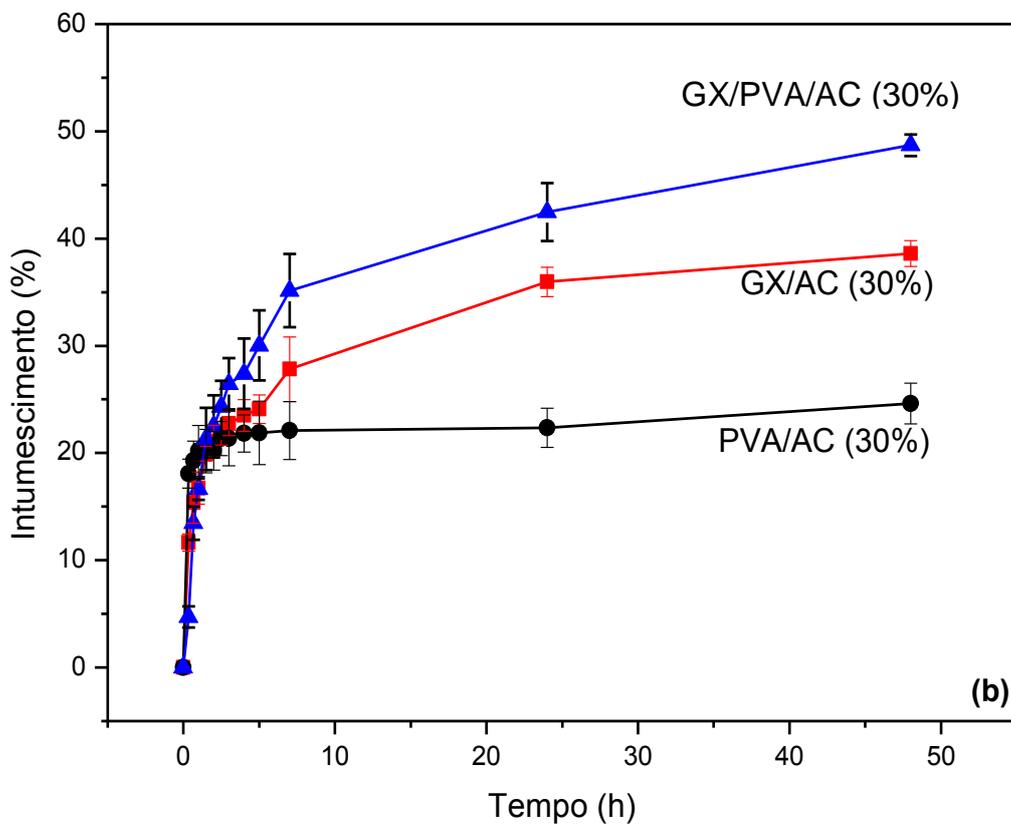
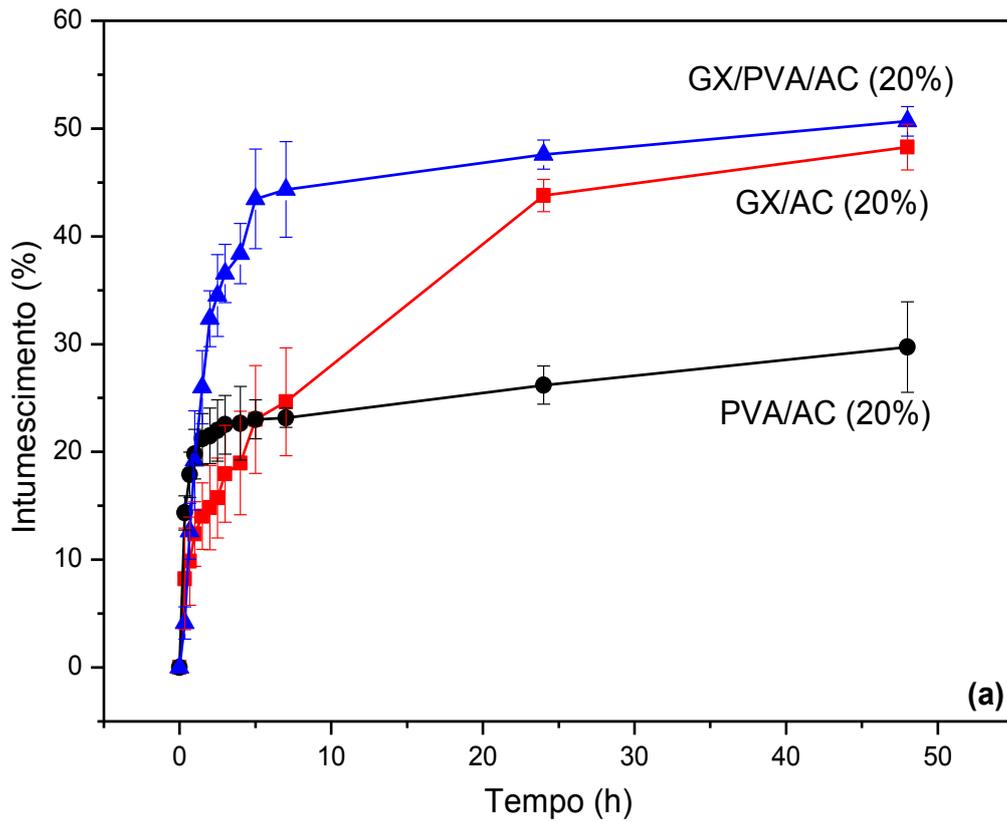


Figura 27. Cinética de intumescimento dos filmes constituídos por GX/PVA reticulados com 20 (a) e 30% (b) de ácido cítrico em diferentes tempos de imersão em água durante um período de 48 h.

Antes da reticulação, as cadeias de GX e PVA estavam interligadas através de ligações de hidrogênio. Com a reticulação dos polímeros formam-se ligações covalentes entre grupos funcionais carboxilas do ácido cítrico e grupos hidroxilas das cadeias poliméricas diminuindo a flexibilidade e mobilidade dos polímeros, reduzindo sua capacidade de expansão e intumescimento em solução (COSTA-JÚNIOR *et al.*, 2009).

O ensaio da razão de intumescimento para os filmes GX/PVA reticulados com AC foi realizado para determinar a extensão de intumescimento desses sistemas. O grau de intumescimento dos filmes reticulados formados por GX/PVA/AC foi superior aos obtidos para os filmes formados por GX/AC e PVA/AC. Como observado na Tabela 2, os filmes de GX e PVA apresentaram grau de intumescimento de 43,78 (20% AC), 35,96% (30% AC) e 26,2% (20% AC), 22,35% (30% AC), respectivamente. Os filmes de GX apresentaram boa capacidade de intumescimento envolvendo a absorção de água devido ao relaxamento das cadeias poliméricas. Enquanto, os filmes da blenda intumesceram 47,59% (20% AC) e 42,97% (30% AC). A blenda apresentou resultado superior aos obtidos para os componentes poliméricos puros mostrando que houve sinergismo quando estes polímeros interagem para formar a blenda. Esta interação pode ter exposto grupos hidroxilas presentes nas estruturas poliméricas ocorrendo a formação de ligações de hidrogênio entre a água e grupos da GX, PVA e AC propiciando propriedades intumescíveis (SHALVIRI *et al.*, 2010; HSIEH; LIAU, 2013). Os filmes da blenda formada por GX/PVA apresentaram uma excelente capacidade de absorver e reter água, além de apresentar baixa solubilidade em água como mencionado anteriormente.

Geralmente, o intumescimento diminui com o aumento da esterificação e grau de reticulação (ZOU *et al.*, 2007; SHI *et al.*, 2008). Assim, quando se eleva a concentração de ácido cítrico, a densidade de reticulação aumenta e mais redes reticuladas são formadas, gerando uma rede adicional o que leva a diminuição de espaços na rede polimérica, inibindo a absorção de água, como observado na Figura 28. Outros estudos também mostraram esse comportamento (GUPTA *et al.*, 2012; SHI *et al.*, 2008).

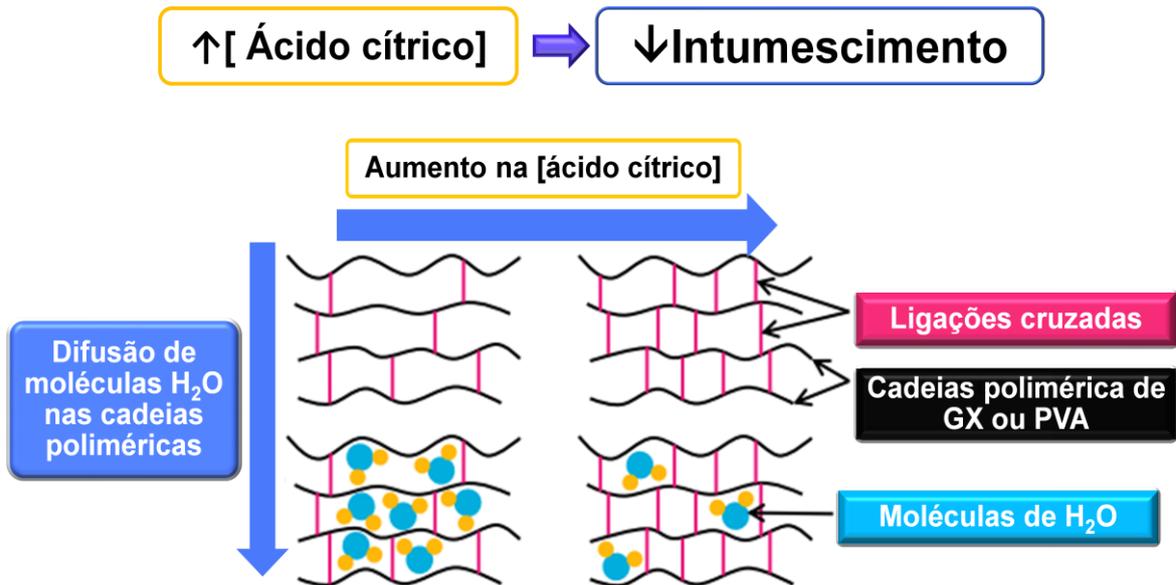


Figura 28. Intumescimento das cadeias poliméricas. Relação da concentração de AC com o intumescimento (Fonte: Adaptada de LEE; YEO, 2015).

Com o aumento da concentração de agente reticulante, maior quantidade de AC é incorporado na estrutura do polímero, tornando a estrutura mais rígida e diminuindo conseqüentemente, o intumescimento e a solubilidade dos filmes poliméricos (PEPPAS, 2000).

4.4 Ensaios de permeabilidade ao vapor de água

A permeabilidade ao vapor de água (P_{VA}) avalia a facilidade em que um material pode ser penetrado pela água (ASTM E96-00, 1993). É uma propriedade de barreira estudada em filmes poliméricos, principalmente devido ao papel da água em reações de degradação química, enzimática ou de crescimento microbiano (ASTM E96-00, 1993). Filmes poliméricos podem funcionar como barreira à passagem do vapor de água.

Alguns fatores podem afetar a permeabilidade de filmes poliméricos, tais como, a integridade e composição dos filmes (taxa de hidrofobicidade e hidrofobicidade), as interações entre as cadeias poliméricas, a espessura do filme, a razão entre as zonas cristalinas e amorfas, e mobilidade das cadeias poliméricas na matriz polimérica do filme. A mobilidade das cadeias poliméricas pode ser afetada pelas forças atrativas intermoleculares, como, ligações de hidrogênio e interações de Van der Waals, grau de ligações cruzadas e cristalinidade (SOUZA *et al.*, 2010).

A Tabela 3 apresenta os valores de permeabilidade ao vapor de água para os filmes de GX, PVA, GX/PVA (1% m/v) não reticulados e reticulados com 20 e 30% de ácido cítrico.

Tabela 3. Permeabilidade ($\times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$) ao vapor de água obtido para os filmes estudados.

Sistemas	Puros	20% ácido cítrico	30% ácido cítrico
GX	1,61E-10 \pm 0,05	1,19E-10 \pm 0,02	0,97E-10 \pm 0,01
GX/PVA	1,00E-10 \pm 0,02	0,95E-10 \pm 0,04	0,85E-10 \pm 0,02
PVA	0,83E-10 \pm 0,02	0,71E-10 \pm 0,01	0,63E-10 \pm 0,05

Os filmes de GX apresentaram maior P_{VA} ($1,61 \times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$), tendo, portanto, menor resistência à permeação de água, sugerindo uma fraca propriedade de barreira. Polímeros de natureza hidrofílica, como polissacarídeos e proteínas, possuem elevados graus de ligações de hidrogênio, resultando em fracas barreiras à umidade (KESTER; FENNEMA, 1986).

Assume-se que a permeabilidade aos vapores de água seja independente do gradiente de pressão de vapor de água aplicada através dos filmes. No entanto, materiais hidrofílicos com muitos grupos hidroxilas, tais como filmes de

polissacarídeo, desviam-se deste comportamento ideal devido às interações das moléculas de água com grupos polares na estrutura do filme, que permeia através da matriz dos filmes de GX (TONG *et al.*, 2008).

A goma xantana apresenta grupos polares em sua estrutura como hidroxilas e carboxilas, e a interação desses grupos com as moléculas de água que estão permeando levam ao aumento da P_{VA} . Além disso, as moléculas de água e a cadeia lateral da GX aumentam o volume livre da matriz, permitindo o aumento da mobilidade das cadeias poliméricas e da difusividade de moléculas de água (TONG *et al.*, 2008).

Quando comparamos os filmes de GX com alguns filmes de polissacarídeo, temos que estes obtiveram valores de P_{VA} próximos aos de filmes de goma de alfarroba e pululana, sendo P_{VA} 0,80 e $1,22 \times 10^{-10} \text{g m}^{-1} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$, respectivamente (TONG *et al.*, 2008; MARTINS *et al.*, 2012). Também apresentou menores valores de P_{VA} do que os filmes de quitosana reportado por BONILLA *et al.*, (2012) (P_{VA} $6 \times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$) e os filmes de alginato ($2,69 \times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$) (TONG *et al.*, 2008). Essas diferenças de valores podem estar relacionadas com as interações intermoleculares e intramoleculares entre as cadeias poliméricas dos polissacarídeos. Quando essas interações expõem grupos polares na superfície do filme, estes podem interagir com moléculas de água. As interações podem promover também a formação de espaços vazios na rede polimérica, facilitando a difusão de água, levando a uma maior P_{VA} . Quando as interações entre os grupos hidroxilas dos polímeros são fortes, através de ligações de hidrogênio, isso acarreta numa menor interação destes com moléculas de água e diminuindo, assim, a P_{VA} .

Os filmes de PVA ($0,83 \times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$) apresentaram maior poder de barreira aos vapores de água, quando comparados aos de GX. Por possuir uma cadeia simples e linear pode-se sugerir que os grupos hidroxilas da sua estrutura estão envolvidos em ligações de hidrogênio inter e intramolecular, o que leva a um firme empacotamento da cadeia polimérica, diminuindo possíveis interações com as moléculas de água e permeação dos vapores de água (PARK *et al.*, 2003; REDDY; YANG, 2010). Por outro lado, moléculas com cadeias volumosas, como a GX, apresentam menor empacotamento e maior permeabilidade. A P_{VA} do PVA foi semelhante à obtida por WANG *et al.*, (2014) ($0,82 \times 10^{-10} \text{g m}^{-1} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$), a do celofane ($0,84 \times 10^{-10} \text{g m}^{-1} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$) (SHELLHAMMER; KROCHTA, 1997) e próximo

aos filmes formados por PVA obtido por LIMPAN *et al.*, (2012) ($0,86, 0,76$ e $0,95 \times 10^{-10} \text{g m}^{-1} \text{s}^{-1} \text{Pa}^{-1}$).

A blenda GX/PVA apresentou um comportamento intermediário entre os filmes de GX e PVA com uma taxa de permeação de $1,00 \times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$. A associação do PVA com GX reduziu a P_{VA} quando comparado com a dos filmes constituídos apenas por GX. A interação entre os dois polímeros por ligações de hidrogênio diminuiu a mobilidade das cadeias e o volume livre resultando na redução da afinidade pela água, o que contribuiu para limitar a permeação de moléculas de água através da membrana e também diminuir a P_{VA} da blenda resultante (RAMÍREZ *et al.*, 2012; PRANOTO *et al.*, 2007). A capacidade de absorver água diminui por causa das interações entre os dois polímeros e homogeneização da blenda (PRODPRAN; BENJAKUL, 2005). A P_{VA} da blenda teve valores similares com as descritas para a blenda de proteína miofibrilar do peixe/ PVA (LIMPAN *et al.*, 2012) Isso sugere que a mobilidade das cadeias é restrita e o número de grupos hidroxilas é reduzido o que reduz a absorção. No estudo de CHABRAT *et al.*, (2012) também foi observado diminuição da P_{VA} na blenda de amido/poli (ácido láctico) reticuladas com ácido cítrico devido à diminuição da mobilidade das cadeias e redução do volume livre resultante das interações entre os polímeros na blenda.

Em relação aos filmes reticulados com 20 e 30% de ácido cítrico, estes apresentaram menores valores de P_{VA} quando comparados aos filmes sem agente reticulante. A reticulação pode diminuir a distância entre as cadeias poliméricas e formar uma rede mais compacta provendo melhores propriedades de barreira aos filmes. Os filmes de GX apresentaram valores de 1,19 (20% AC) e $0,97 \times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ (30% AC). Para o filme de PVA as taxas foram de 0,71 (20% AC) e $0,63 \times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$ (30% AC). As blendas mostraram resultados de 0,95 e $0,85 \times 10^{-10} \text{g s}^{-1} \text{m}^{-1} \text{Pa}^{-1}$, para os filmes reticulados com 20 e 30% de AC, respectivamente.

O agente reticulante melhorou a resistência dos materiais à água, devido à substituição de grupos OH hidrofílicos por grupos éster hidrofóbicos durante o processo de reticulação. A adição de AC pode introduzir um caminho tortuoso, para a passagem de água, sendo tortuosidade definida como o caminho, distância que as moléculas precisam percorrer para passar pelo filme comparado com a sua espessura. Pontos de reticulação restringem a mobilidade das cadeias poliméricas, assim a moléculas de vapor de água tem dificuldade de se difundir pelo filme,

aumentando a propriedade de barreira dos filmes (PARK *et al.*, 2003; GHANBARZADEH *et al.*, 2011).

A permeabilidade do solvente em um filme polimérico está diretamente relacionada com a sua solubilidade e capacidade de intumescimento (MARTINS *et al.*, 2012). A solubilidade tem uma relação direta com os componentes estruturais do filme e pode interferir na propriedade de barreira ao vapor de água. O intumescimento leva a mudanças estruturais que afeta a estrutura interna do filme influenciando na permeação. A formação de uma estrutura forte depois da reticulação reduziu a solubilidade e preveniu o intumescimento, levando a diminuição da permeabilidade.

Também foi observado que o aumento da concentração do agente reticulante diminuiu a P_{VA} . A reticulação pode reduzir a distância entre as cadeias poliméricas e prover a propriedade de barreira (WANG *et al.*, 2014). Isso sugere que o aumento da concentração de ácido cítrico resulta no aumento de ligações cruzadas e hidrofobicidade, diminuindo a mobilidade das cadeias e o número de grupos hidroxilas o que reduz a absorção de água. Nos estudos realizados WANG *et al.*, (2014) também foi observado diminuição da P_{VA} com aumento da concentração de ácido cítrico e que a reticulação de filmes poliméricos com AC atribuiu aos materiais resistência à água.

4.5 Análise termogravimétrica

Análise termogravimétrica é um importante método para estudar a estabilidade de polímeros e direcionar a aplicabilidade destes materiais (ALBDERAZEK, 2010).

A Tabela 4 apresenta os resultados das temperaturas de degradação térmica, as percentagens de perda de massa sob atmosfera inerte (N₂) obtidos para os filmes constituídos de GX e PVA (1% m/v). Os filmes formados por GX e/ou PVA reticulados com 20 e 30 % de ácido cítrico apresentaram melhor estabilidade quando comparado aos não reticulados.

Tabela 4. Parâmetros termogravimétricos obtidos para os filmes formados por GX e PVA não reticulados e reticulados com ácido cítrico.

Sistemas	Estágio 1		Estágio 2		Estágio 3		Resíduo (%) 600°C
	T _M ^a	M ^b	T _M ^a	M ^b	T _M ^a	M ^b	
GX	86	8,7	287	52,6	479	17,7	21,0
GX/PVA	88	6,9	292	58,4	433	12,2	22,5
PVA	91	6,5	324	72,3	449	15,7	5,5
GX/AC (20%)	77	8,7	300	46,9	467	24,7	19,7
GX/PVA/AC (20%)	99	6,5	316	54,5	429	15,5	23,5
PVA/AC (20%)	91	3,6	332	61,7	444	23,7	11,0
GX/AC (30%)	105	6,3	307	48,2	473	32,9	12,6
GX/PVA/AC (30%)	94	4,6	320	54,4	431	14,9	26,1
PVA/AC (30%)	97	3,7	350	61,3	443	22,5	12,5

^a Temperatura de máxima velocidade de degradação (°C).

^b Perda de massa (%).

As curvas termogravimétricas (TG) e as derivadas (DTG) reportadas nas Figuras 29,30 e 31 (a e b) mostraram os principais eventos de degradação térmica, obtidos para os filmes de GX/PVA sem agente reticulante e reticulados com AC.

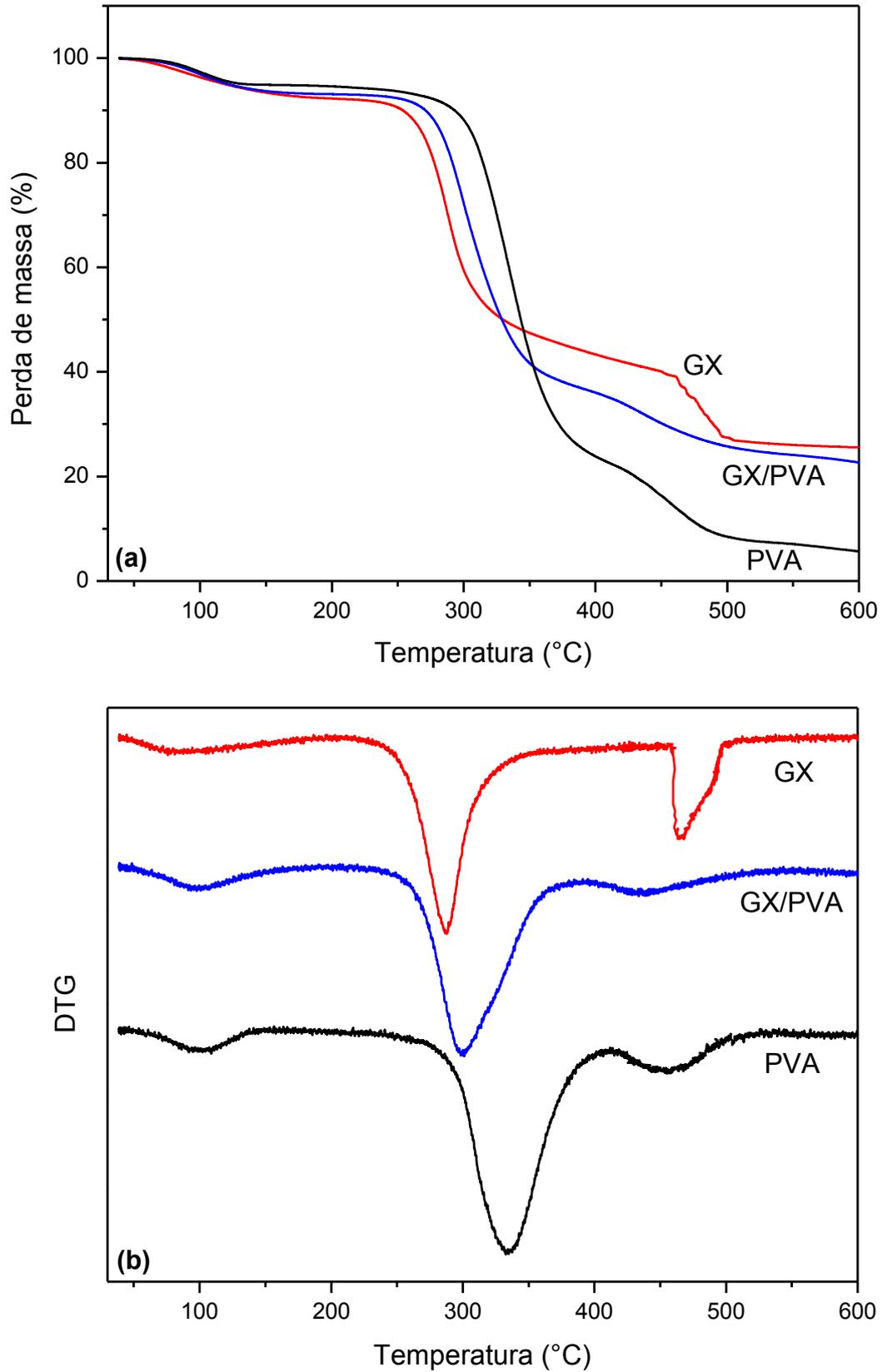


Figura 29. Curvas termogravimétricas **(a)** e suas derivadas (DTG) **(b)** obtidas para os filmes de GX e PVA não reticulados analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C.

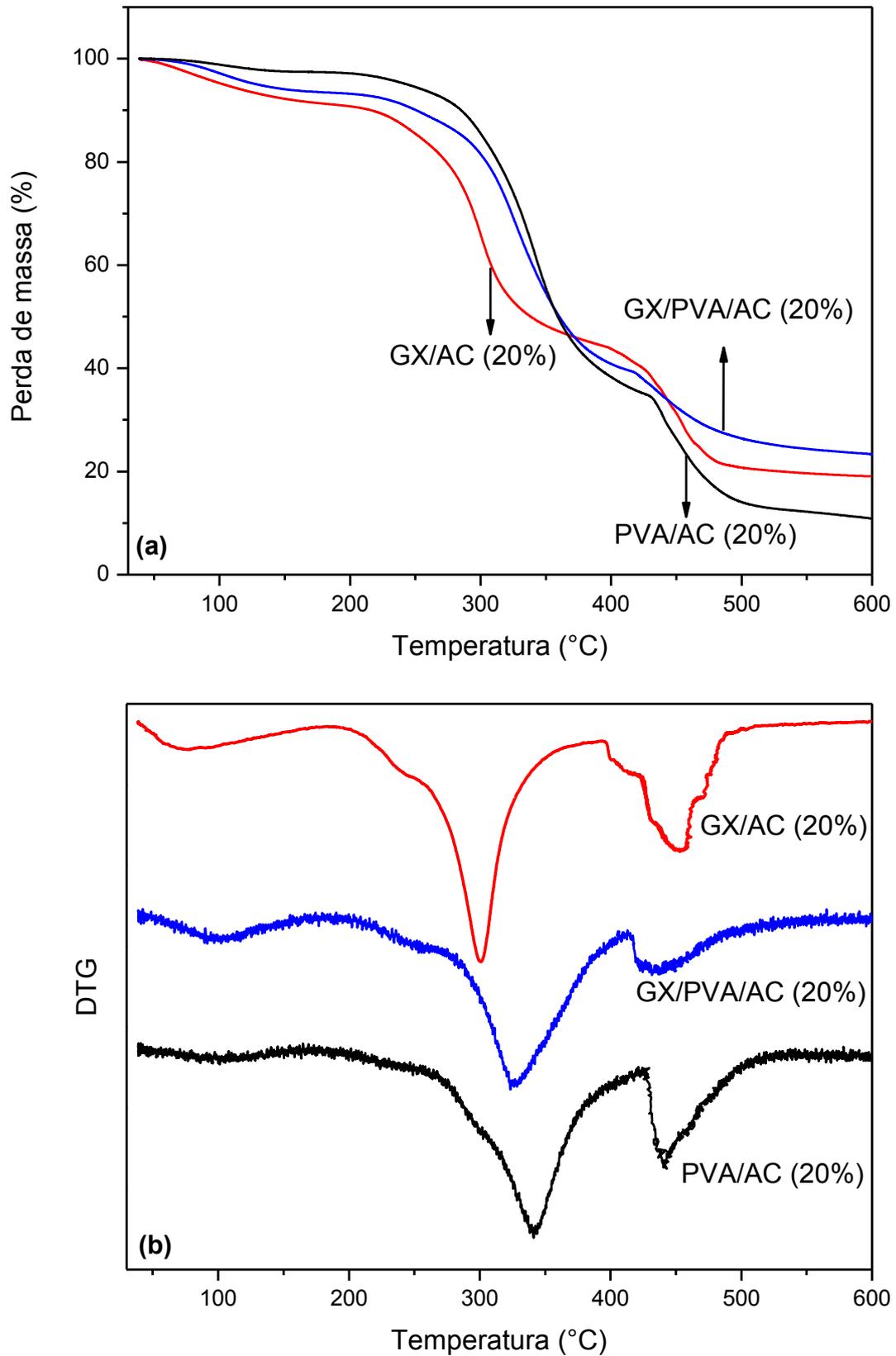


Figura 30. Curvas termogravimétricas **(a)** e suas derivadas (DTG) **(b)** obtidas para os filmes de GX e PVA reticulados com 20% de AC analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C.

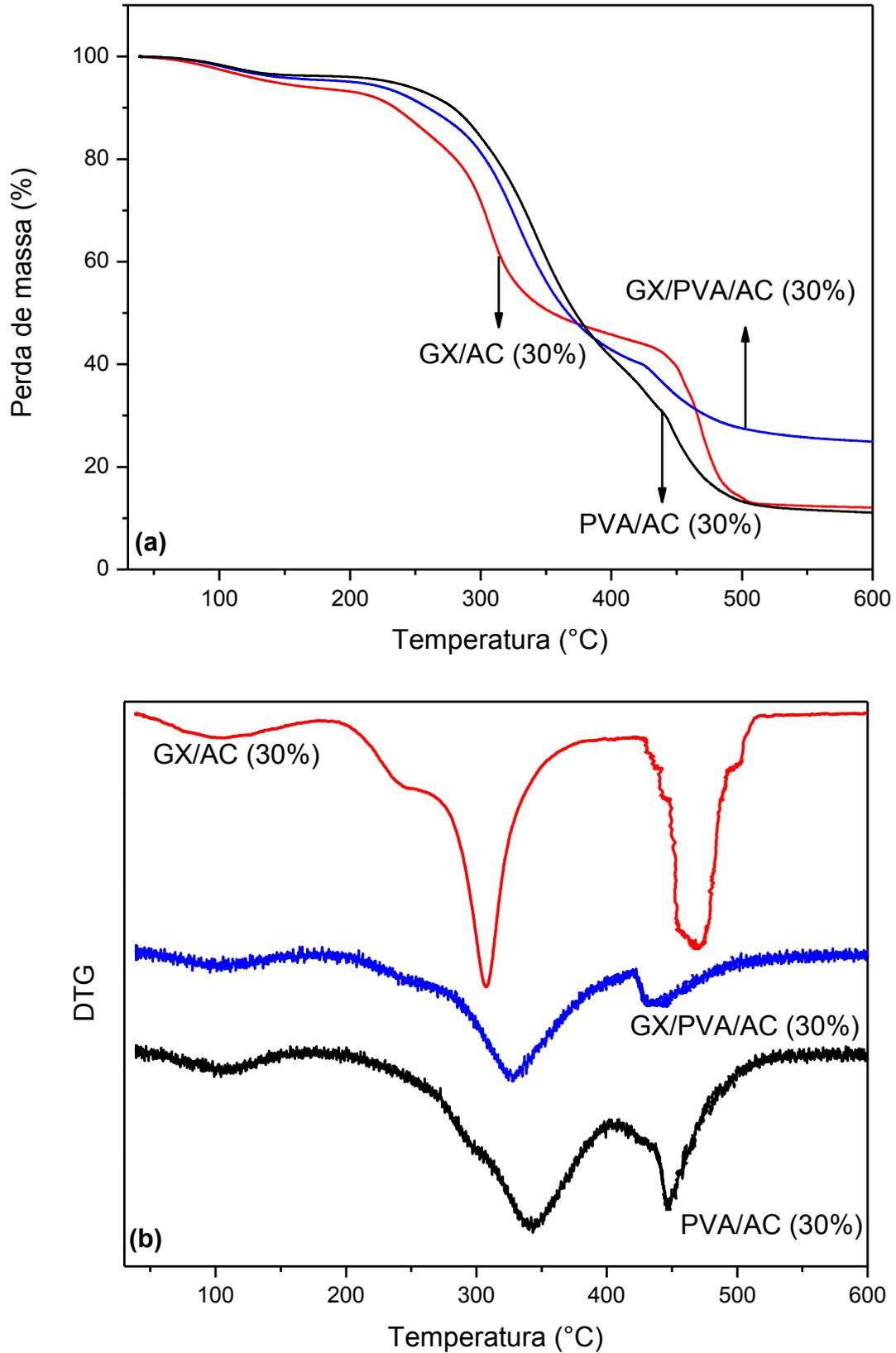


Figura 31. Curvas termogravimétricas (a) e suas derivadas (DTG) (b) obtidas para os filmes de GX e PVA reticulados com 30% de AC analisadas sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C.

A degradação térmica dos filmes em atmosfera inerte apresentou três estágios de perda de massa. Para todas as composições, o primeiro evento de perda de massa foi atribuído à perda de água estrutural e a moléculas de H₂O adsorvida à matriz polimérica (LEWANDOWSKA, 2009).

As curvas termogravimétricas, Figura 29a, mostraram perda de massa de 8,7% para os filmes constituídos por GX, 6,9% para a blenda e 6,5% para os filmes formados por PVA. Perdas de massa significativas foram observadas em temperaturas acima de 220°C. Para os filmes constituídos por GX, a perda de massa inicial foi atribuída à perda de água (H₂O) adsorvida a matriz polimérica, associada através de ligações de hidrogênio à estrutura sacarídea da GX (RASCHIP *et al.*, 2013). A GX apresentou no segundo estágio uma temperatura de máxima degradação térmica (T_M) de 287°C relacionada a 52,6 % de perda, valor semelhante ao obtido por RASCHIP *et al.*, (2013). Esse estágio está envolvido com a desidratação, despolimerização e pirólise levando a decomposição estrutural da cadeia do polissacarídeo e liberação de H₂O e CO₂ da matriz polimérica (FATHI *et al.*, 2011; RASCHIP *et al.*, 2013).

Geralmente, a maioria dos polissacarídeos é composta por grupos funcionais de ácido carboxílico ou carboxilato, como a GX. Neste caso, a cisão térmica dos grupos carboxilatos e a eliminação de CO₂ da matriz polimérica pode ser um dos mecanismos prováveis de degradação térmica (BOTHARA *et al.*, 2012).

Sob atmosfera inerte, os filme formados por PVA apresentaram três eventos de perda de massa. Além da perda de água, o primeiro estágio também pode ser associado à liberação de moléculas de grupos acetatos residual presentes no PVA, e a evaporação e eliminação de grupos hidroxilas laterais (YANG *et al.*, 2012; LUSIANA *et al.*, 2013). A principal perda de massa ocorreu no segundo estágio de degradação (T_M 324°C e 72,3 % perda de massa), relacionado ao processo de pirólise com a eliminação de cadeias laterais da matriz de PVA, tais como a ligação C-O, e degradação da matriz do PVA (THOMAS *et al.*, 2011; YANG *et al.*, 2012; WANG *et al.*, 2014). Um terceiro evento ocorreu na T_M 449°C (15,7 % de perda de massa) devido à degradação de produtos gerados durante o segundo estágio de degradação térmica e a clivagem da espinha dorsal do polímero (ligações C-C) conduzindo à carbonização (CHEN *et al.*, 2008; LEWANDOWSKA, 2009; YANG *et al.*, 2012). A pirólise do PVA é um processo complexo que pode terminar em

diferentes produtos como água, alcoóis, acetaldeído, acetona, ácidos, compostos olefínicos, e outros (VILLETTI *et al.*, 2002; BONILLA *et al.*, 2014).

A blenda GX/PVA também apresentou três eventos de perda de massa com T_M obtida em 292°C (58,4 % de perda). O segundo estágio correspondeu à quebra das cadeias laterais do PVA e decomposição da cadeia principal da GX, devido à quebra de ligações de hidrogênio inter e intramolecular entre GX e PVA. A blenda resultante da mistura do polímero sintético com o natural apresentou melhor estabilidade térmica em relação à GX. Verificou-se que a associação com o polímero sintético através da blenda pode melhorar a estabilidade térmica do polímero natural (SOARES *et al.*, 2005).

O maior resíduo gerado a 600°C (22,5 %) para a blenda, também sugeriu que a estabilidade térmica da matriz de GX foi melhorada pela adição do PVA. Esse aumento da estabilidade pode estar relacionado com aumento da formação de ligações de hidrogênio entre o PVA e GX durante a formação da blenda, levando ao aumento da estabilidade térmica (WANG *et al.*, 2014). O aumento de ligações de hidrogênio pode levar ao aumento da estabilidade térmica, porque a ruptura de ligações de hidrogênio requer mais energia térmica durante a degradação (ZHONG *et al.*, 2013; GAO *et al.*, 2014).

Dentre os filmes formados sem a adição de AC, o PVA apresentou a melhor estabilidade térmica. Os filmes constituídos por GX apresentaram menores valores de T_M , o que pode estar relacionado com os grupos laterais aniônicos e sua natureza (BOURKE *et al.*, 2003; VILLETTI *et al.*, 2002). Geralmente, polissacarídeos apresentam baixa estabilidade térmica quando comparado com polímeros sintéticos (LIMPAN *et al.*, 2013; VILLETTI *et al.*, 2002).

A adição de AC alterou a estabilidade dos filmes poliméricos. As Figuras 30 e 31 (a e b) apresentaram as curvas termogravimétricas e suas derivadas para os filmes reticulados com AC. Estudos mostraram que filmes reticulados com AC apresentaram maior estabilidade térmica (RASCHIP *et al.*, 2013). O aumento da concentração do ácido cítrico elevou as temperaturas de máxima degradação térmica e conseqüentemente a estabilidade. Comportamento semelhante foi observado no estudo de blendas formadas por PVA e xilana reticuladas com ácido cítrico (WANG *et al.*, 2014).

O aumento da concentração de AC elevou a estabilidade térmica dos filmes formados por GX e/ou PVA, como observado pelo aumento da T_M , da diminuição da

percentagem de perda de massa e aumento da percentagem de resíduo final a 600°C, como observado na Tabela 4. Esse comportamento pode estar relacionado com a formação das ligações éster e aumento das forças de ligações de hidrogênio que podem ocorrer entre o reticulante e os polímeros (RASCHIP *et al.*, 2013; WANG *et al.*, 2014; LUSIANA *et al.*, 2013). Com o acréscimo da concentração de AC, mais moléculas de AC são ligadas quimicamente às cadeias poliméricas, aumentando o teor inicial de carbono à medida que ocorreu a esterificação (LUSIANA *et al.*, 2013).

Considerando o segundo estágio de perda de massa, os filmes de GX apresentaram aumento da T_M de 287 °C para 300 (20% AC) e 307 °C (30% AC). Nas DTG para os filmes constituídos por GX/AC (Fig. 30 e 31 b) é possível observar uma perda de massa referente a um ombro antes do segundo estágio de degradação, essa perda foi adicionada à curva principal de degradação. Este ombro está envolvido com a degradação e perda de massa referente ao ácido cítrico (T_M de 235 °C) incorporado na matriz polimérica (WANG *et al.*, 2014). Para os filmes de PVA, os valores de T_M obtidos foram 324, 332 e 336°C, para filmes puros, com 20 e 30% AC, respectivamente. As blendas apresentaram T_M de 292°C para os filmes sem agente reticulante e 316°C (20% AC) e 320°C (30% AC) para os reticulados.

A elevação da T_M mostrou que adição de AC melhorou a estabilidade dos filmes poliméricos. Além de apresentarem maiores valores de T_M , também apresentaram maior quantidade de resíduos a 600°C, o que pode estar relacionado com as interações entre os polímeros e o agente reticulante dificultando a despolimerização e pirólise da matriz polimérica (BOURKE *et al.*, 2003). Com exceção dos filmes de GX que apresentaram menores quantidades de resíduos (19,7% (20% AC) e 12,2 % (30% AC)) quando comparado com os filmes sem reticulante (21,0 %).

A Figura 32 apresentou a comparação entre as DTG dos filmes constituídos por GX e/ou PVA.

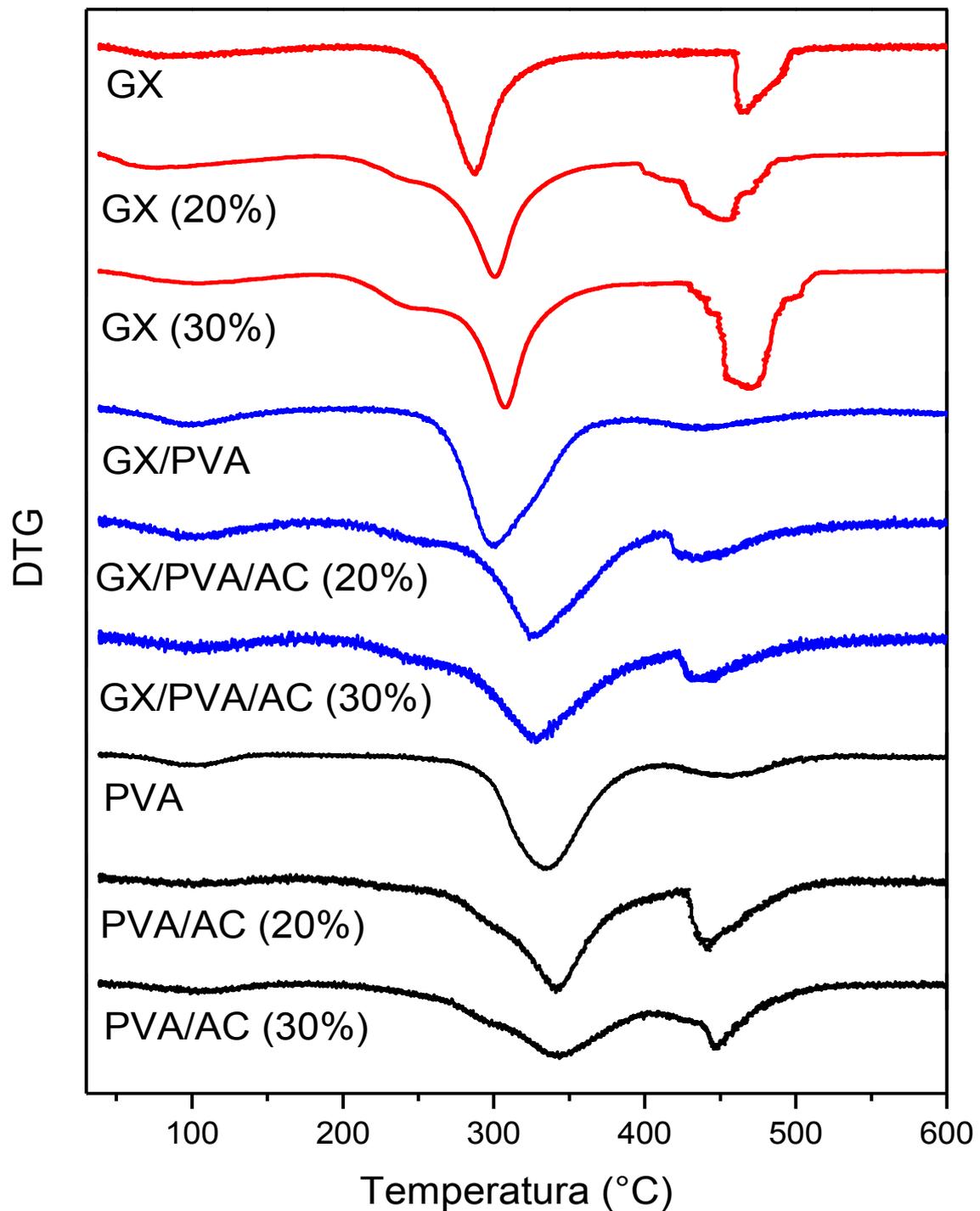


Figura 32. DTG obtidas para as diferentes composições de filmes poliméricos analisados sob atmosfera inerte, no intervalo de 25-600°C.

Foi observado que a adição de ácido cítrico alterou e sugeriu aumento da estabilidade térmica dos filmes constituídos por GX e PVA.

4.6 Estudo cinético de degradação térmica

Os estudos cinéticos utilizam modelos matemáticos que quantificam a relação existente entre velocidade de reação, tempo e temperatura. O estudo cinético de degradação térmica dos filmes poliméricos foi realizado utilizando dados obtidos pelo método não isotérmico de Ozawa (OZAWA, 1965).

Como descrito na análise termogravimétrica, a partir das curvas termogravimétricas (TG) e suas derivadas (DTG), os filmes constituídos por GX e/ou PVA (1% m/v) não reticulados e reticulados com AC apresentaram 3 eventos de perda de massa. O segundo estágio de perda foi o predominante com maior perda de massa relativa à degradação da estrutura polimérica. Por isso, a faixa de temperatura entre 200 - 400°C, referente ao 2º estágio de decomposição térmica, foi escolhido para o estudo cinético de degradação térmica.

As temperaturas de máxima degradação térmica (T_M) para o segundo estágio de decomposição dos filmes nas diferentes taxas de aquecimento (β) estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5. Valores de T_M referentes ao segundo estágio de perda de massa os filmes poliméricos em diferentes taxas de aquecimento (β)

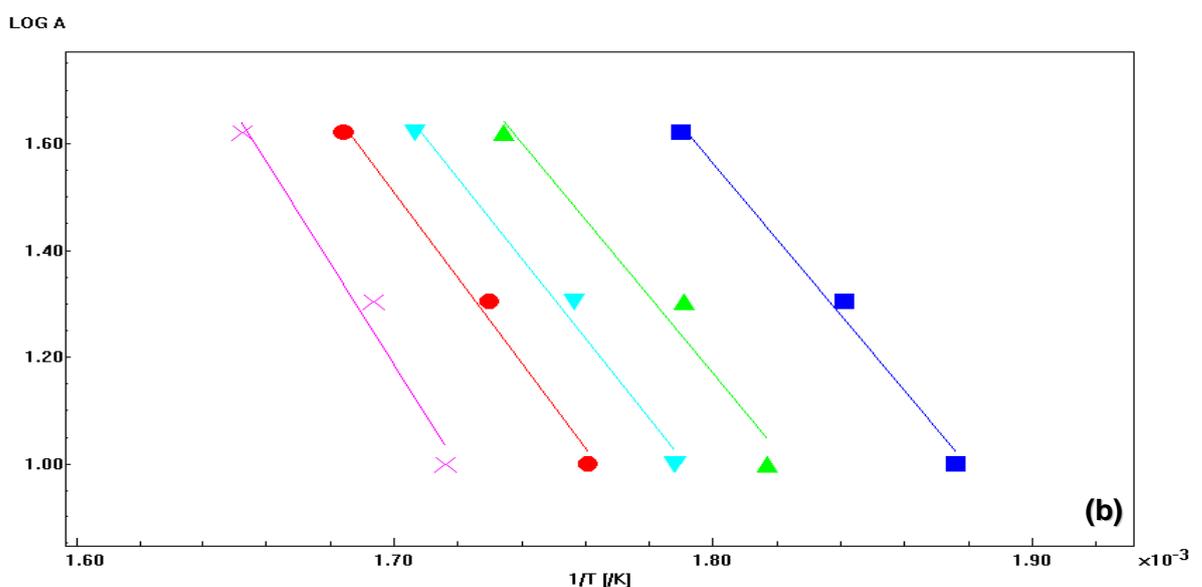
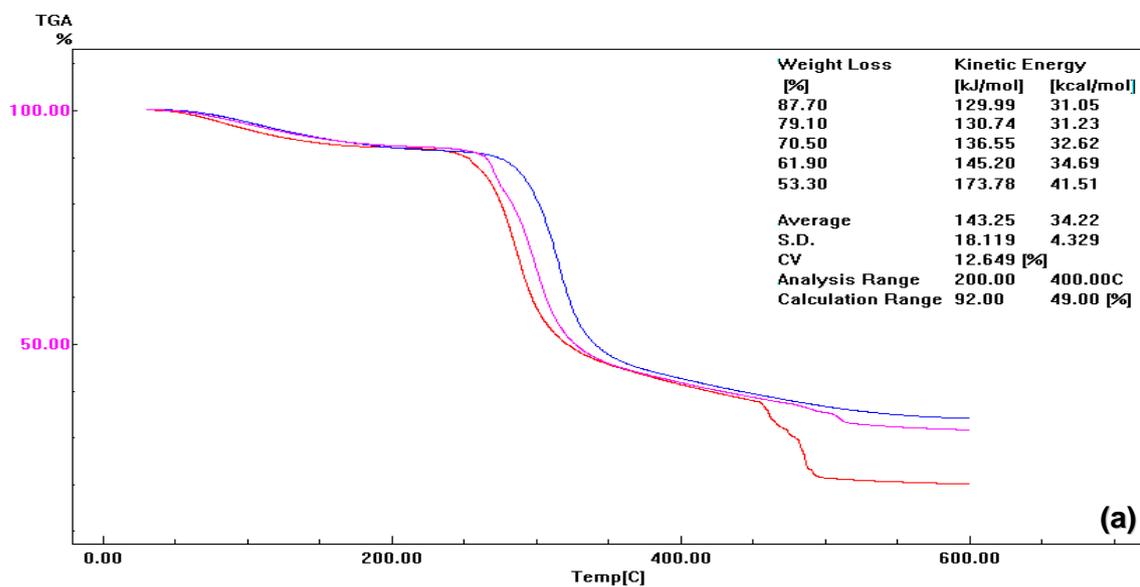
Sistemas	T_M^a (°C) $\beta = 10^\circ\text{C min}^{-1}$	T_M^a (°C) $\beta = 20^\circ\text{C min}^{-1}$	T_M^a (°C) $\beta = 40^\circ\text{C min}^{-1}$
GX	287	299	313
GX/PVA	292	305	322
PVA	324	334	354
GX/AC (20%)	300	312	324
GX/PVA/AC (20%)	316	324	339
PVA (20%)	332	348	366
GX/AC (30%)	307	317	329
GX/PVA/AC (30%)	320	331	344
PVA (30%)	336	350	368

^a Temperatura de máxima velocidade de degradação (°C).

Verificou-se que o aumento da taxa de aquecimento (β) conduziu a elevação dos valores de T_M . Esta elevação pode ser relacionada com o fato das amostras

necessitarem de um menor tempo para atingir uma dada temperatura com maiores razões de aquecimento (CHAN; BALKE, 1997).

A Figura 33 apresenta as curvas termogravimétricas nas diferentes taxas de aquecimento para os filmes poliméricos de GX (a), os gráficos da correlação entre o $\log \beta$ (log da razão de aquecimento) em função do inverso da temperatura (b), e o gráfico da função $G(X)$ versus o tempo reduzido (c). As curvas e os gráficos referentes às demais composições dos filmes poliméricos se encontram em anexos.



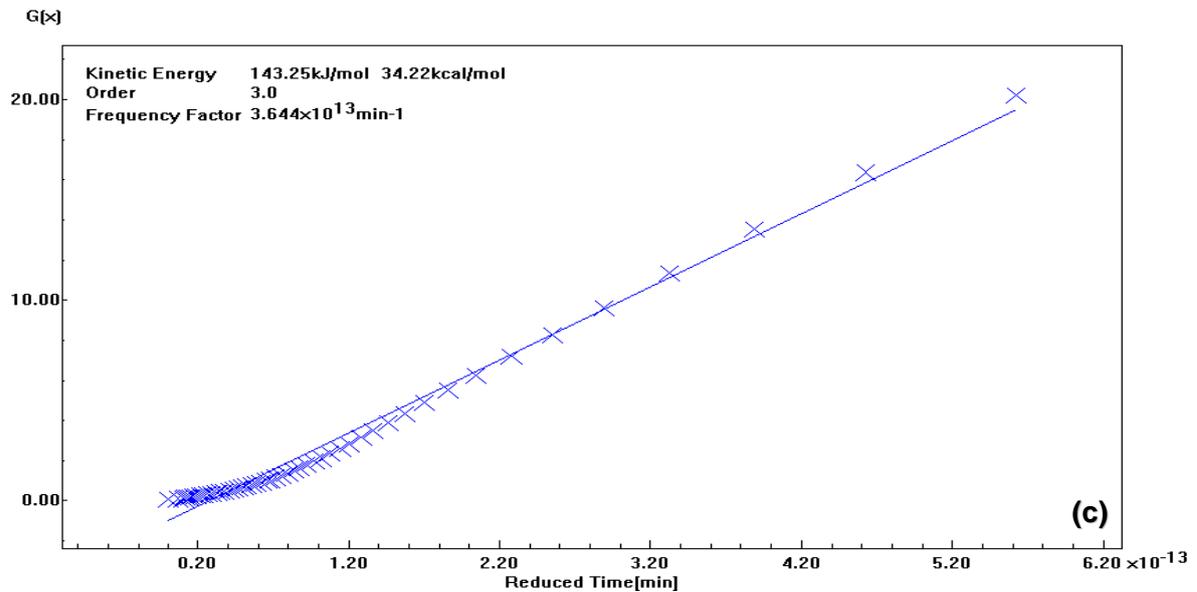


Figura 33. Curvas TG para filmes de GX nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) **(a)**, gráfico $\log \beta$ versus $1/T$ para GX **(b)** e o gráfico da função $G(X)$ pelo tempo reduzido **(c)**.

O método não-isotérmico de Ozawa foi utilizado para analisar os dados dos filmes poliméricos. Os valores de energia de ativação (E_a) de todas as composições estão reportados na Tabela 6, assim como, a ordem de reação (n) e o fator frequência (A).

Tabela 6. Parâmetros cinéticos determinados pelo método de Ozawa.

Sistemas	E_a (kJ/mol)	E_a (kcal/mol)	n	A (min^{-1})
GX	143,25	34,22	3	$3,664 \times 10^{13}$
GX/PVA	143,72	34,33	2	$6,378 \times 10^{12}$
PVA	158,12	37,77	1	$1,830 \times 10^{13}$
GX/AC (20%)	144,52	34,53	2	$3,425 \times 10^{12}$
GX/PVA/AC (20%)	148,36	35,44	2	$3,600 \times 10^{12}$
PVA (20%)	163,04	38,95	5	$1,077 \times 10^{14}$
GX/AC (30%)	146,69	35,04	3	$1,457 \times 10^{11}$
GX/PVA/AC (30%)	157,72	37,68	2	$3,022 \times 10^{13}$
PVA (30%)	166,93	39,88	5	$2,895 \times 10^{13}$

Os valores de E_a representadas na Tabela 6 tratam da média dos valores obtidos em cinco pontos da curva de degradação. A degradação de polímeros envolve processos de reações em cadeia, e essa média representa uma série de etapas elementares em que cada etapa possui parâmetros cinéticos próprios (CHAN; BALKE, 1997). A E_a foi calculada a partir das inclinações das retas mostradas na Figura 33 (b) e pode-se observar que elas não possuem as mesmas inclinações.

Foi observado um comportamento semelhante ao descrito para análise termogravimétrica, onde o filme de PVA apresentou melhor estabilidade térmica. A energia de ativação para os filmes de PVA foi maior quando comparado com a blenda e os filmes de GX, que apresentaram valores próximos.

Os parâmetros cinéticos também mostraram que os filmes com AC apresentaram melhor estabilidade térmica do que os filmes não reticulados, e que o aumento da concentração de AC elevou a E_a , melhorando a estabilidade térmica dos filmes.

Para os filmes constituídos por GX/PVA foi obtida a seguinte ordem de estabilidade: PVA/AC (30%) > PVA/AC (20%) > PVA > GX/PVA/AC (30%) > GX/PVA/AC (20%) > GX/AC (30%) > GX/AC (20%) > GX/PVA > GX. Logo, os filmes constituídos por PVA e as blendas reticuladas com AC apresentaram melhor estabilidade térmica em relação aos outros filmes obtidos nesse estudo.

4.7 Ensaio de biodegradação em solo

O teste de degradabilidade em solo dos filmes poliméricos foi realizado com o intuito de avaliar a degradação de filmes constituídos por GX/PVA (1% m/v) não reticulados e reticulados com 20 e 30% de AC.

Para os filmes sem agente reticulante, Figura 34a e b, não foi possível acompanhar a perda de massa após serem enterrados em solo, por causa da solubilidade destes em água e a incorporação da terra vegetal na estrutura dos filmes. Os filmes não reticulados degradaram totalmente no período dos 160 dias.



Figura 34. Filmes não reticulados constituído por GX (1), GX/PVA (2) e PVA (3) antes de serem submetidos ao ensaio de degradação em solo **(a)**. Filmes não reticulados constituídos por GX (1), GX/PVA (2) e PVA (3) após 14 dias de exposição do solo **(b)**.

Num período de 14 dias de exposição do solo foi observado degradação dos filmes, onde estes apresentaram espaços vazios, assimilação da terra ao material e redução do seu tamanho original, como revelados nas Figuras 34a e b.

Para os filmes formados por GX a Figura 34 b mostrou a deterioração dos filmes e diminuição do tamanho. As blendas formadas por GX/PVA apresentaram espaços na estrutura dos filmes mostrando o processo de degradação destes. Os filmes formados por PVA apresentaram redução de tamanho e a presença de regiões brancas e vermelhas que possivelmente estão relacionadas com o processo de degradação via ação de microrganismo.

Os filmes reticulados com AC (20 e 30%) foram avaliados pelo acompanhamento da perda de peso total após exposição do solo. Após 160 dias de exposição, os filmes diminuíram de tamanho e se mostraram mais frágeis. A perda de peso pode ser devida a adesão do solo e detritos na superfície dos filmes levando a degradação dos mesmos (IMAM *et al.*, 2005; WANG *et al.*, 2014).

Na Tabela 7 temos os resultados do ensaio de biodegradação em solo para os filmes formados por GX/PVA/AC, apresentando a perda de massa percentual dos filmes após o período de 160 dias enterrados em solo.

Tabela 7. Perda de massa percentual para os filmes poliméricos GX/PVA/AC após ensaio de degradação em solo.

Sistemas	Biodegradação em solo (160 dias)	
	20% AC (%)	30%AC (%)
GX	35,00 ± 2,55	30,00 ± 1,79
GX/PVA	41,56 ± 1,23	38,98 ± 2,55
PVA	22,82 ± 3,28	21,89 ± 4,21

Os filmes constituídos por ambos os polímeros GX/PVA apresentaram maior grau de degradação em solo. As associações entre os polímeros podem ter facilitado o ataque microbiano na matriz polimérica levando a uma maior degradação quando comparado com os filmes constituídos por GX e PVA (WANG *et al.*, 2014; MARTINS-FRANCHETTI; MARCONATO, 2006).

Na Figura 35 é apresentado o gráfico de biodegradação em solo (perda de massa) dos filmes reticulados com AC em função do tempo.

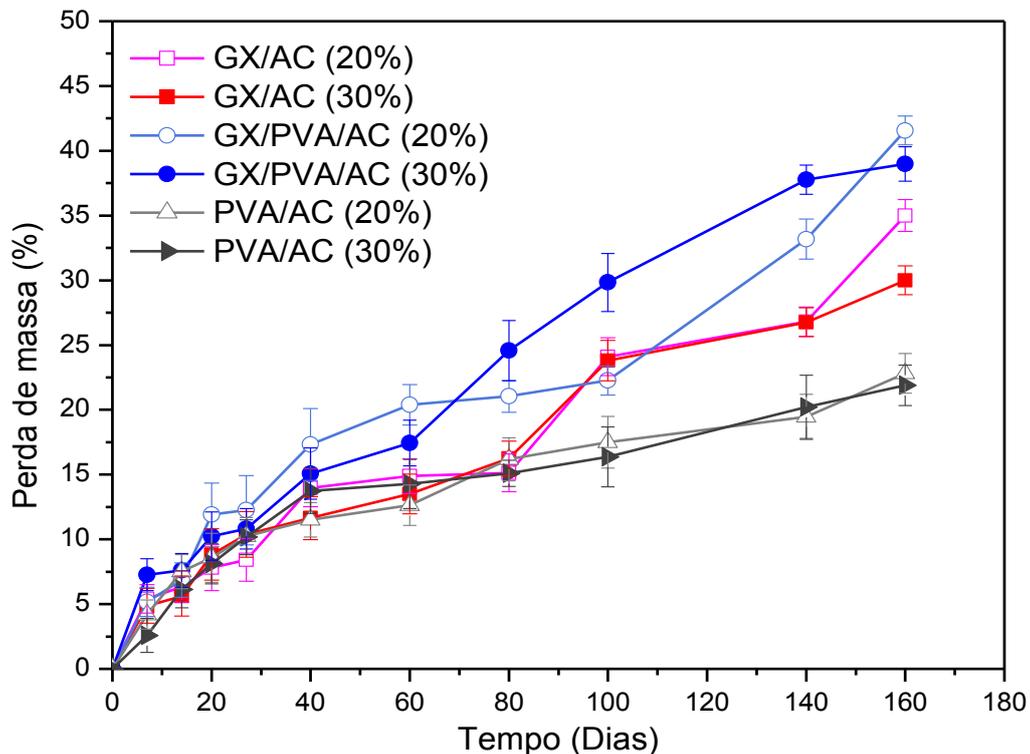


Figura 35. Biodegradação em solo (perda de massa) das composições reticuladas com 20 e 30% AC em um período de 160 dias.

Os filmes de GX reticulados com 20 e 30% de AC mostraram 35 e 30% de perda de massa, respectivamente. Estes apresentaram maior degradação quando comparado com os filmes de PVA/AC, devido a estrutura polimérica da GX ser mais susceptível ao ataque microbiano, através da quebra das ligações glicosídicas.

Os filmes de PVA/AC foram menos propensos a degradação em solo, apresentando menores taxa de perda de massa, após o ensaio. A baixa degradação dos filmes de PVA podem ser associados a baixa adsorção da matriz do PVA a componentes minerais e orgânicos do solo (CORTI, 1998). Outros estudos mostraram baixa propensão do PVA à degradação em solo, após período de 120 dias de exposição (CHIELLINI *et al.*, 2003).

A limitação da degradação em solo para os filmes reticulados com AC pode ser atribuída às ligações éster introduzida após o processo de reticulação, dificultando assim o processo de degradação. Na ausência de AC os polímeros estão ligados por ligações de hidrogênios, facilitando o ataque dos microrganismos imersos na rede polimérica a essas ligações. O processo de reticulação interferiu, portanto, na estrutura da matriz polimérica tornando o material mais resistente a degradação em solo (WANG *et al.*, 2014).

Capítulo 5

Aplicação dos filmes



Atividade biológica

Liberação controlada de fármacos

5. Resultados e Discussão da aplicação dos filmes poliméricos

5.1 Avaliação da atividade biológicas dos filmes poliméricos

A atividade antimicrobiana dos filmes foi avaliada pelo método de difusão em meio sólido. Os resultados dos ensaios de atividade biológica dos filmes poliméricos constituídos por GX, PVA e GX/PVA (1% m/v) não reticulados e reticulados com AC sobre o crescimento de bactérias e leveduras estão registrados na Tabela 8.

Tabela 8. Avaliação da atividade biológica para os filmes poliméricos contra bactérias e leveduras através da técnica de difusão em meio sólido-disco.

Substâncias (µg/mL) / Micro-organismos	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>A. flavus</i> LM-47	<i>A. flavus</i> LM-58	<i>A. niger</i> LM-115	<i>Penicillium</i> LM-4	<i>Penicillium</i> LM-6
GX	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GX/AC (20%)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GX/AC (30%)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GX/PVA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GX/PVA/AC (20%)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GX/PVA/AC (30%)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PVA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PVA/AC (20%)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
PVA/AC (30%)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Controle: microrganismo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+: Crescimento do micro-organismo

A atividade antimicrobiana de materiais poliméricos é uma propriedade importante e estudada devido à aplicação destes em sistemas de liberação de fármacos, engenharia de tecidos e embalagem de materiais (SIONKOWSKA, 2011; SAHOO *et al.*, 2010). Filmes poliméricos com atividade antimicrobiana devem ser capazes de inibir o crescimento de bactérias, fungos e outros microrganismos prejudiciais tais como, *S. aureus* e *A. niger*, que podem causar contaminação e deterioração em alimentos, e infecções no corpo humano (COMA *et al.*, 2003).

Os filmes poliméricos não inibiram o crescimento das cepas de bactérias gram positivas (*S. aureus* e *S. epidermidis*), das leveduras (*C. albicans* e *C. tropicalis*) e dos fungos filamentosos (*A. flavus*, *A. niger* e *Penicillium*), pois todas se apresentaram resistentes às amostras de filmes poliméricos como observado na Tabela 8 e Figuras 36 e 37 (a e b).

As Figuras 36, 37 (a e b) mostraram o crescimento dos microorganismos em meio de cultura na presença dos filmes estudados. Não foi observada formação de zonas de inibição, o que demonstra total resistência das cepas aos discos de filmes poliméricos.



Figura 36. Resultado da avaliação da atividade biológica dos filmes poliméricos: GX/AC (20 %) (1), GX/PVA/AC (20%) (2), PVA/AC (20%) (3), GX (4), GX/PVA (5), e PVA (6) contra *S. aureus* ATCC-6538 pelo método de difusão em meio sólido-disco.

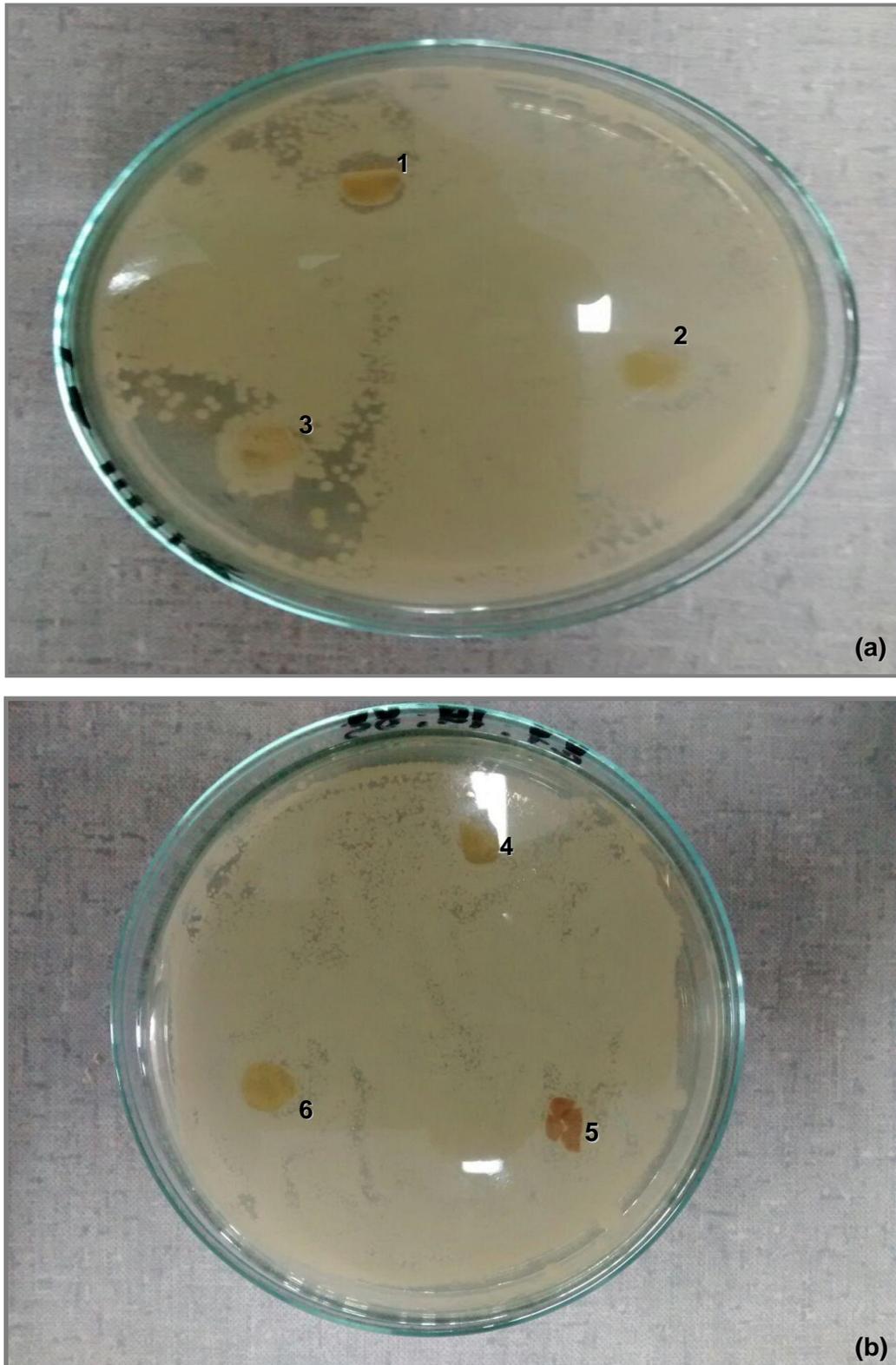


Figura 37. Resultado da avaliação da atividade biológica dos filmes poliméricos: GX/AC (20 %) (1), GX/PVA/AC (20%) (2), PVA/AC (20%) (3) (a), GX/AC (30 %) (4), GX/PVA/AC (30%) (5), PVA/AC (30%) (6), contra *C. albicans* ATCC-76485 pelo método de difusão em meio sólido-disco.

Segundo os parâmetros dos protocolos de WONG-LEUNG, 1988; RIOS *et al.*, 1988; NAQVI *et al.*, 1991; COLE, 1994; ALVES *et al.*, 2000 os resultados mostraram que os filmes poliméricos (1% m/v) não reticulados e reticulados com 20 e 30% de AC, na ausência de agentes antimicrobianos, são inativos sobre as cepas testadas. Estudos de atividade antimicrobiana de materiais poliméricos são necessários devido à aplicação destes na área biomédica.

Embora nenhuma atividade antimicrobiana tenha sido observada e relatada previamente para filmes (1% m/v) constituídos por GX/PVA, estudos de filmes constituídos por PVA demonstraram que estes apresentaram atividade biológica diante de microrganismos e essa atividade esteve relacionada com a forte propriedade de barreira à passagem de oxigênio do PVA, dificultando o crescimento de microrganismos aeróbios (GAUME *et al.*, 2012).

Em estudos de avaliação da atividade antifúngica de materiais constituídos por goma xantana, estes apresentaram inibição frente ao fungo *Aspergillus niger* (HEMA *et al.*, 2010). Em estudos de SANTOS *et al.*, (2014), ao avaliar a inibição de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* foi observado que materiais compostos por GX não apresentaram a capacidade de inibição do crescimento desses microrganismos patogênicos.

Atividade biológica frente a microrganismos também foi observada para blendas de quitosana e PVA (BONILLA *et al.*, 2014), e materiais poliméricos constituídos por ácido cítrico tem demonstrado atividade antimicrobiana contra cepas de microrganismos patogênicos como *Staphylococcus aureus* (SU *et al.*, 2014). Outras blendas não apresentaram atividade antimicrobiana como as constituídas por carragena e goma de alfarroba nos estudos de MARTINS *et al.*, (2013) e as formadas por PVA e polivinilpirrolidona (PVP) (ABD EL-MOHDY; GHANEM, 2009).

5.2 Ensaio de liberação controlada de fármacos in vitro e aplicação dos modelos cinéticos

Em relação aos estudos de liberação controlada de fármacos, as concentrações dos fármacos foram calculadas a partir das curvas analíticas previamente construídas para cada fármaco. As curvas analíticas mostraram uma relação de linearidade entre as absorvâncias (nm) e as concentrações do fármaco ($\mu\text{g}/\text{mL}$). Segundo critério da RE 899/2003, o coeficiente de correlação (r) deve ser no mínimo igual a 0,99. Os coeficientes de correlação obtidos para as curvas foram $R^2=1$ (paracetamol), $R^2=0,9996$ para propranolol e fluconazol, o que indicou linearidade, de acordo com as determinações da ANVISA (BRASIL, 2003).

Os mecanismos que controlam a liberação do fármaco a partir de matrizes poliméricas hidrofílicas envolvem processos físico-químicos, incluindo a penetração das moléculas do solvente no interior da matriz polimérica seguida de intumescimento, a difusão do fármaco pela matriz, a degradação do polímero, ou uma combinação desses mecanismos (LOPES *et al.*, 2005).

As liberações dos fármacos paracetamol, propranolol e fluconazol foram avaliados in vitro usando célula de difusão de Franz. Os perfis de liberação/permeação do paracetamol a partir dos filmes GX/PVA reticulados com ácido cítrico estão apresentados na Figura 38a e b.

A permeação do paracetamol por meio dos filmes foi gradativa até 12 h estabilizando no período de 24 h, atingindo valores de saturação. A liberação sustentada pode ser atribuída à integridade da estrutura da matriz que foi mantida durante o ensaio (VERHOEVEN *et al.*, 2006). Grande parte do fármaco foi liberada em 24 h para os filmes de PVA/AC e GX/PVA/AC (20%). Esse comportamento pode ser um indicativo que a viabilidade dos filmes para liberação seria de dois dias, tempo geralmente requerido por sistemas de liberação controlada de fármacos.

As menores taxas de liberação foram apresentadas pelos filmes de GX/AC, sendo 42,22% para GX/AC (20%) e 27,25% para GX/AC (30%). A baixa percentagem de liberação para os filmes de GX pode ser atribuída à reduzida taxa de difusão através da matriz polimérica, devido provavelmente a interações do paracetamol com a matriz polimérica ramificada de GX através de ligações de hidrogênio (VERHOEVEN *et al.*, 2006).

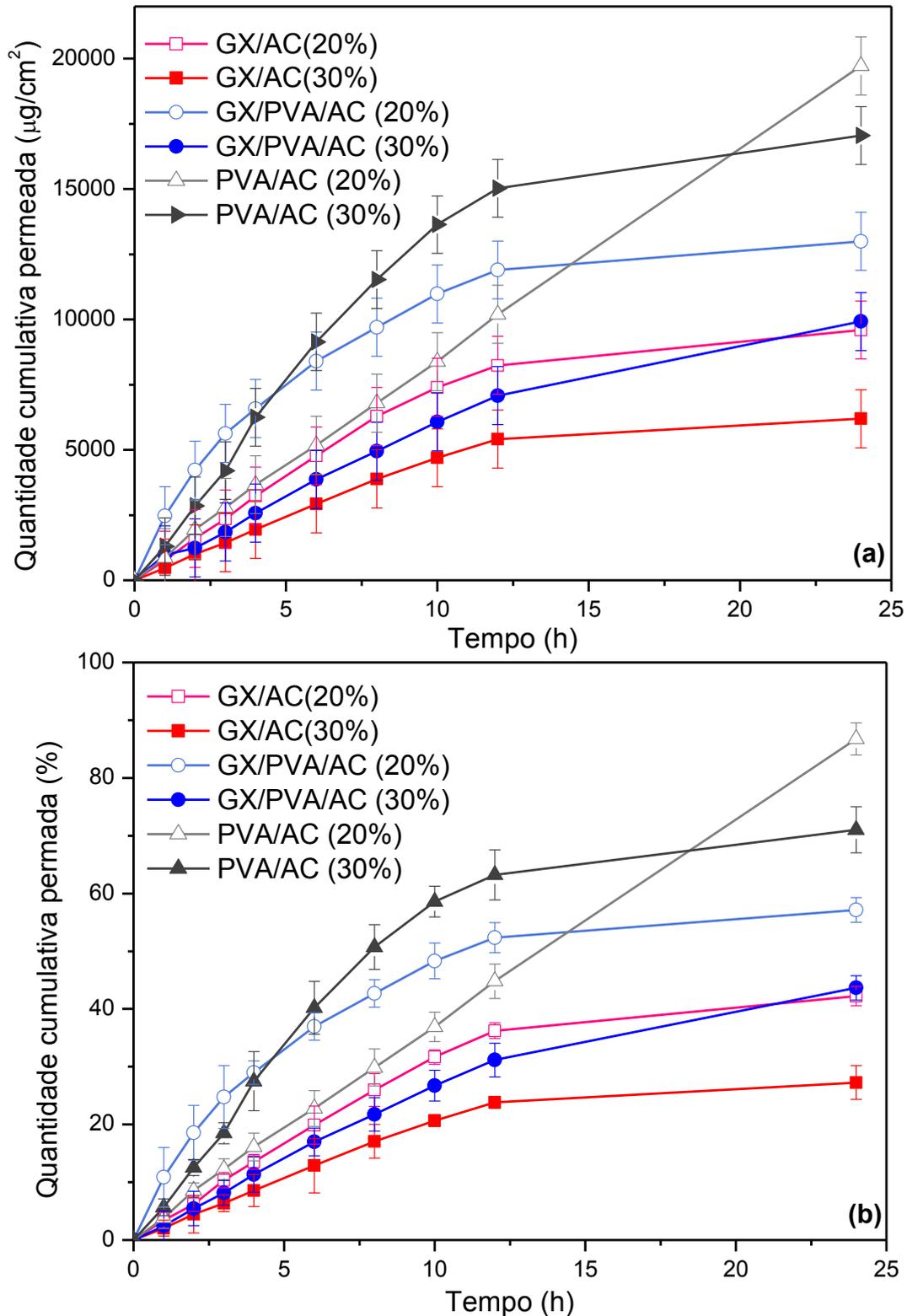


Figura 38. Perfis de liberação/permeação do paracetamol a partir dos filmes de GX/PVA reticulado com ácido cítrico. Gráfico da quantidade cumulativa de paracetamol liberado (Q , $\mu\text{g cm}^{-2}$) pelo tempo (h) **(a)**. Gráfico da porcentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) **(b)**. As barras de erros indicam a variabilidade a partir de três replicatas ($n=3$).

Os filmes de PVA apresentaram maior percentagem, 86,75% (PVA/AC (20%)) e 71,09% para PVA/AC (30%), de liberação/permeação no período de 24 h. As blendas apresentaram um comportamento intermediário, liberando 57,17% (20% AC) e 43,65% (30% AC).

Foi observada uma redução da taxa de permeação através dos filmes com o aumento da concentração do agente reticulante. O processo de reticulação leva à formação de uma estrutura polimérica mais rígida impedindo o livre deslizamento das cadeias poliméricas, o que dificulta a difusão do fármaco, levando a uma menor taxa de liberação (MOUSSA, CARTILIER, 1997).

Os parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação (Figura 38a) como, a velocidade de permeação ou fluxo (J), determinado a partir da inclinação da curva do gráfico da quantidade cumulativa permeada (Q, $\mu\text{g cm}^{-2}$) x tempo (h), estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do paracetamol.

Sistemas	Q_{24} ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	J ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$)	K_p ($\times 10^{-2} \text{cm h}^{-1}$)
GX/AC (20%)	9594,16 \pm 20,56	622,68 \pm 15,67	6,22 \pm 0,06
GX/PVA/AC (20%)	12993,68 \pm 32,73	887,47 \pm 16,98	8,87 \pm 0,07
PVA/AC (20%)	19726,12 \pm 56,73	892,60 \pm 16,54	8,92 \pm 0,07
GX/AC (30%)	6193,36 \pm 17,54	482,96 \pm 14,23	4,82 \pm 0,03
GX/PVA/AC (30%)	9920,67 \pm 20,10	624,72 \pm 15,12	6,24 \pm 0,04
PVA/AC (30%)	17050,56 \pm 52,13	890,70 \pm 21,12	8,90 \pm 0,12

Resultados expressos como: Média \pm Desvio padrão (DP), (n=3).

Q_{24} : quantidade cumulativa de fármaco no t=24h ($\mu\text{g cm}^{-2}$).

J: fluxo ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$), obtido do coeficiente angular, da porção linear (2-8 h), da Figura 38a.

K_p : coeficiente de permeabilidade (cm h^{-1}) obtido pela Equação 13.

Os resultados indicaram que os filmes constituído por PVA/AC (20%) (890,70 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) apresentaram maior fluxo, enquanto os de GX /AC (30%) mostraram menor J, (482,96 $\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$). A associação de PVA e GX na blenda aumentou a taxa de liberação/permeação quando comparado aos filmes de GX, mostrando que o PVA tem a capacidade de aumentar a taxa de liberação do fármaco através dos filmes.

Em estudo de liberação de ibuprofeno a partir de matrizes formadas por GX e etilcelulose também foi observado menor liberação *in vitro* a partir dos filmes de GX, estando relacionado com baixa hidratação das matrizes de GX (VERHOEVEN *et al.*, 2006).

Em estudo de liberação de terbutalina a partir de filmes de PVA/GX com agentes plastificantes foi observado um comportamento oposto, onde a adição de GX às matrizes de PVA levou ao aumento das taxas de permeação de fármaco (KUMAR *et al.*, 2006). O coeficiente de permeabilidade (K_p) apresentou o mesmo comportamento demonstrado pelo fluxo.

A partir dos dados de liberação obtidos, foi realizada a análise dos mecanismos envolvidos no processo de liberação do paracetamol a partir dos filmes, através da aplicação de modelos matemáticos como Ordem zero (Equação 1), Primeira-Ordem (Equação 2), Higuchi (Equação 3), Hixson-Crowell (Equação 4), Korsmeyer-Peppas (Equação 5) e Baker-Lonsdale (Equação 6 e 7). Estes diferentes modelos de cinética foram aplicados aos dados dos perfis de liberação/permeação dos filmes e os resultados encontram-se representados nas Tabelas 10 e 11.

Tabela 10. Cinética de liberação do paracetamol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi.

Sistemas	Ordem zero		Primeira ordem		Higuchi	
	k_0 (h^{-1})	R^2	k_1 (h^{-1})	R^2	k_H ($h^{-0,5}$)	R^2
GX/AC (20%)	$2,78 \pm 1,03$	0,8507	$0,03 \pm 0,002$	0,9500	$8,74 \pm 0,50$	0,9572
GX/PVA/AC (20%)	$5,87 \pm 2,07$	0,7434	$0,06 \pm 0,006$	0,8927	$13,76 \pm 0,54$	0,9701
PVA/AC (20%)	$3,78 \pm 0,30$	0,9998	$0,05 \pm 0,004$	0,9723	$12,99 \pm 1,29$	0,9062
GX/AC (30%)	$2,25 \pm 0,99$	0,8435	$0,01 \pm 0,001$	0,9215	$5,86 \pm 0,34$	0,9543
GX/PVA/AC (30%)	$2,33 \pm 0,82$	0,9377	$0,02 \pm 0,001$	0,9870	$7,94 \pm 0,50$	0,9535
PVA/AC (30%)	$5,17 \pm 2,07$	0,7893	$0,07 \pm 0,005$	0,9784	$15,78 \pm 0,90$	0,9544

Tabela 11. Cinética de liberação do paracetamol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale.

Sistemas	Korsmeyer-Peppas			Hixson-Crowell		Baker-Lonsdale	
	k_K (h^{-1})	R^2	n	k_S (h^{-1})	R^2	k_t (h^{-1})	R^2
GX/AC (20%)	6,53 ± 1,26	0,9699	0,62	0,01 ± 0,008	0,9312	0,01 ± 0,002	0,9507
GX/PVA/AC (20%)	16,27 ± 1,87	0,9971	0,42	0,01 ± 0,002	0,8331	0,04 ± 0,003	0,9818
PVA/AC (20%)	4,13 ± 0,07	0,9997	1,00	0,01 ± 0,008	0,9862	0,03 ± 0,001	0,8764
GX/AC (30%)	4,25 ± 0,86	0,9868	0,61	0,05 ± 0,005	0,9071	0,06 ± 0,001	0,9507
GX/PVA/AC (30%)	4,57 ± 0,61	0,9900	0,72	0,08 ± 0,004	0,9787	0,01 ± 0,002	0,9432
PVA/AC (30%)	13,62 ± 2,84	0,9982	0,50	0,02 ± 0,001	0,9590	0,05 ± 0,008	0,9461

A escolha do melhor modelo matemático de liberação pode ser baseada no valor do coeficiente de correlação (R^2), sendo mais adequado aquele que se aproximar de 1. Considerando o valor de R^2 , os filmes de PVA/AC (20%) se adequaram a liberação de ordem zero ($R^2 = 0,9998$), indicando que o fluxo independe da concentração. Geralmente, as preparações destinadas a veicular substâncias ativas segundo liberação prolongada apresentam um perfil de liberação de ordem zero, onde a velocidade de difusão do fármaco é menor que a respectiva velocidade de dissolução, permitindo a liberação constante do fármaco (LOPES *et al.*, 2005).

O modelo que melhor se aplicou para os demais filmes foi o de Korsmeyer-Peppas com R^2 (0,9699-0,9997), que se baseia na Lei das Potências, relacionando exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo (Equação 12). Descreve a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (não Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas) (KORSMEYER *et al.*, 1983).

Este modelo é utilizado para vários tipos de sistemas de liberação controlada, e o valor do expoente de liberação n obtido de acordo com a equação de Korsmeyer-Peppas é utilizado para caracterizar os mecanismos de liberação (PEPPAS, 1985). Diferentes valores de n para variadas formas geométricas e os respectivos mecanismos de liberação são apresentados na Tabela 12 (SIEPMANN; PEPPAS, 2000).

Tabela 12. Expoente de liberação n da Equação de Kormeyer-Peppas e os mecanismos de liberação de fármaco associados.

Expoente de liberação n			Mecanismo de liberação
Filme fino	Cilindro	Esfera	
$\leq 0,50$	$\leq 0,45$	$\leq 0,43$	Difusão Fickiana
$0,50 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
1,00	0,89	0,85	Transporte caso II
$> 1,00$	$> 0,89$	$> 0,89$	Super transporte caso II

(Fonte: LOPES *et al.*, 2005).

Para investigar o mecanismo de liberação o expoente n foi avaliado e seus valores obtidos para os sistemas estudados estão apresentados na Tabela 11. Os filmes de PVA/AC (20%) apresentaram o valor de n igual 1,00, correspondendo à cinética de liberação de ordem zero, sendo a liberação controlada por mecanismo de transporte de Caso II, principalmente por intumescimento do polímero com relaxamento das cadeias poliméricas (LOPES *et al.*, 2005).

Os filmes constituídos GX/PVA/AC (20%) e PVA/AC (30%) apresentaram valores de $n \leq 0,50$, indicando que o principal mecanismo envolvido na liberação do paracetamol a partir desses filmes seja associado à difusão (Lei de Fick) através de uma matriz intumescida.

Os demais filmes GX/AC (20%), GX/AC (30%), GX/PVA/AC (30%) apresentaram valores de n (0,61-0,72) indicando que o mecanismo de liberação do paracetamol predominante foi o transporte anômalo ou não-Fickiano, envolvendo a ação conjunta de difusão e relaxamento das cadeias da matriz polimérica. Valores > 1 (Super transporte caso II) estão associados a mecanismos de difusão, erosão, relaxamento das cadeias e intumescimento, mas não foi observado para nenhuma composição estudada.

O estudo da cinética de liberação controlada de propranolol também foi realizado. Os perfis de liberação/permeação do propranolol a partir dos filmes GX/PVA/AC são apresentados nas Figuras 39a e b. A permeação do propranolol também foi ascendente até o período de 12 h, mantendo-se constante em 24 h.

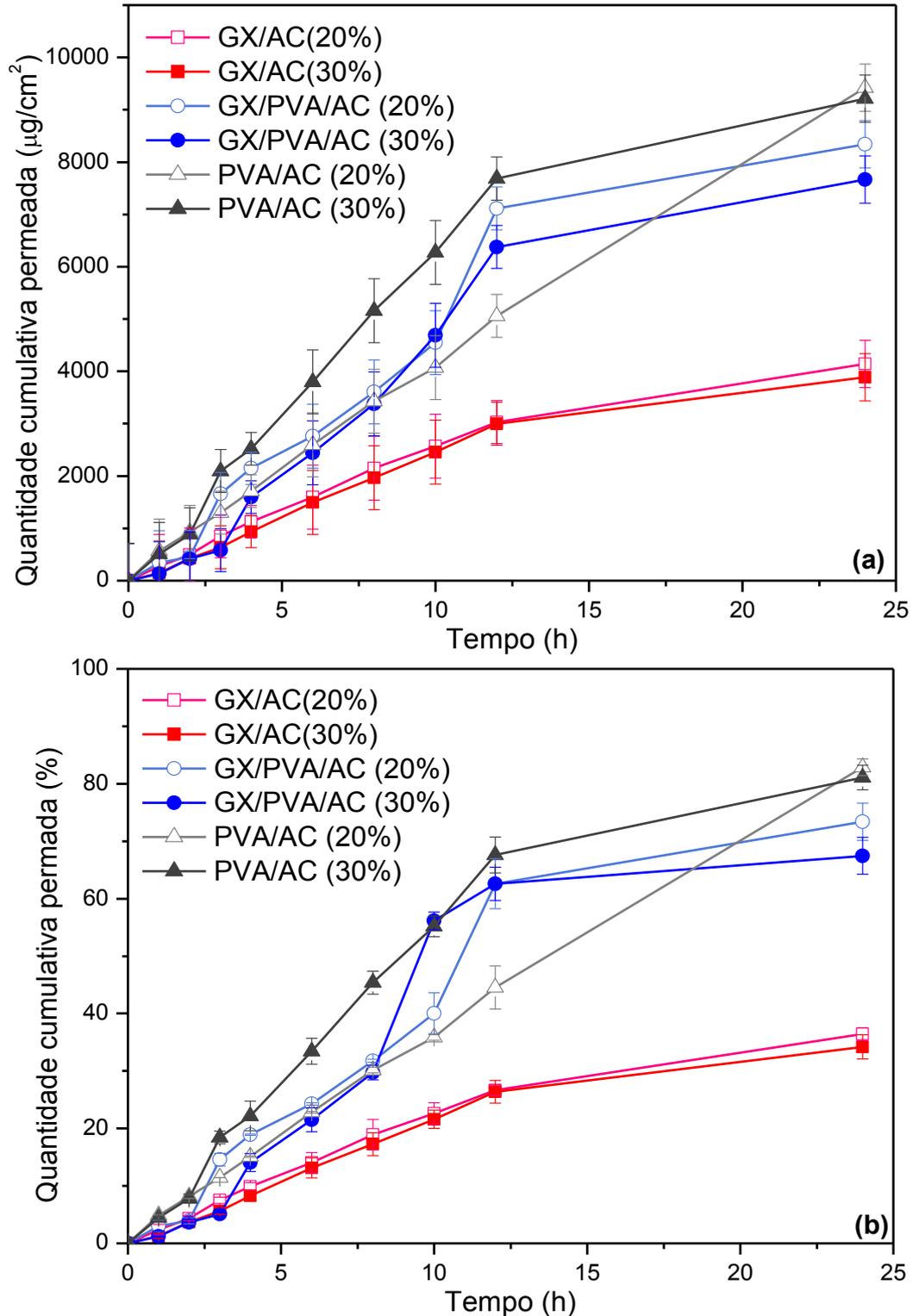


Figura 39. Perfis de liberação/permeação do propranolol a partir dos filmes de GX/PVA reticulado com ácido cítrico. Gráfico da quantidade cumulativa de propranolol liberado (Q , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pelo tempo (h) **(a)**. Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) **(b)**. As barras de erros indicam a variabilidade a partir de três replicatas ($n=3$).

A liberação do propranolol por meio dos filmes de GX/AC foi lenta, apenas 36,42% para GX/AC (20%) e 34,21% para GX/AC (30%), sugerindo uma liberação prolongada por um período maior que 24 h. Isso pode ser devido a interações iônicas do propranolol com os grupos carboxilatos da goma xantana que diminuem a permeação do propranolol através desses filmes (MUGHAL *et al.*, 2011).

Os filmes de PVA apresentaram maior permeação, 82,89% PVA com 20% AC e 81,06% para PVA/AC (30%). A liberação/permeação rápida através dos filmes de PVA pode ser atribuída à cadeia linear polimérica (POOJA *et al.*, 2014). As blendas apresentaram um comportamento intermediário, liberando 73,4%, blendas reticuladas com 20% AC, e 67,46% para os filmes de GX/PVA/AC (30%). A presença do PVA nas blendas acelerou a taxa de difusão do propranolol através dos filmes.

Os parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação estão apresentados na Tabela 13. Os resultados indicaram que o filme PVA/AC (20%) ($491,08 \mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) apresentou maior fluxo, e os de GX /AC (30%) ($262,27 \mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) e GX/AC (20%) ($268,52 \mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) menores velocidades de permeação, os demais filmes apresentaram J semelhantes. A reduzida liberação do propranolol através dos filmes de GX pode ser atribuída à baixa taxa de difusão do fármaco na matriz. O coeficiente de permeabilidade mostrou o mesmo comportamento apresentando pelo fluxo.

Tabela 13. Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do propranolol.

Sistemas	$Q_{24} (\mu\text{g cm}^{-2})$	$J (\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1})$	$K_p (x 10^{-2} \text{cm h}^{-1})$
GX/AC (20%)	$4139,67 \pm 1,50$	$268,52 \pm 11,67$	$5,37 \pm 0,02$
GX/PVA/AC (20%)	$8341,05 \pm 12,73$	$442,57 \pm 14,88$	$8,85 \pm 0,02$
PVA/AC (20%)	$9420,25 \pm 6,70$	$491,08 \pm 13,44$	$9,20 \pm 0,03$
GX/AC (30%)	$3888,13 \pm 2,52$	$262,27 \pm 12,33$	$5,24 \pm 0,02$
GX/PVA/AC (30%)	$7666,58 \pm 6,78$	$436,38 \pm 12,10$	$8,72 \pm 0,08$
PVA/AC (30%)	$9211,4 \pm 10,98$	$485,54 \pm 16,19$	$9,69 \pm 0,56$

Resultados expressos como: Média \pm Desvio padrão (DP), (n=3).

Q_{24} : quantidade cumulativa de fármaco no t=24h ($\mu\text{g cm}^{-2}$).

J: fluxo ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$), obtido a partir do coeficiente angular, da porção linear (2-8h), da Figura 39a.

K_p : coeficiente de permeabilidade (cm h^{-1}) obtido da Equação 13.

Em relação à aplicação dos modelos cinéticos e a análise dos mecanismos envolvidos na liberação do propranolol, os resultados encontram-se representados nas Tabelas 14 e 15.

Tabela 14. Cinética de liberação do propranolol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi.

Sistemas	Ordem zero		Primeira ordem		Higuchi	
	k_0 (h ⁻¹)	R ²	k_1 (h ⁻¹)	R ²	k_H (h ^{-0,5})	R ²
GX/AC (20%)	2,05 ± 0,74	0,9299	0,02 ± 0,001	0,9749	6,30 ± 0,47	0,9396
GX/PVA/AC (20%)	3,50 ± 1,49	0,9032	0,05 ± 0,004	0,9746	13,20 ± 1,19	0,9168
PVA/AC (20%)	3,48 ± 1,21	0,9997	0,05 ± 0,003	0,9802	12,58 ± 1,21	0,9118
GX/AC (30%)	1,72 ± 0,64	0,9177	0,02 ± 0,001	0,9781	6,73 ± 0,41	0,9563
GX/PVA/AC (30%)	2,91 ± 1,68	0,8182	0,05 ± 0,006	0,9431	12,92 ± 1,54	0,8738
PVA/AC (30%)	4,57 ± 1,74	0,8820	0,07 ± 0,003	0,9892	15,78 ± 1,08	0,9455

Tabela 15. Cinética de liberação do propranolol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale.

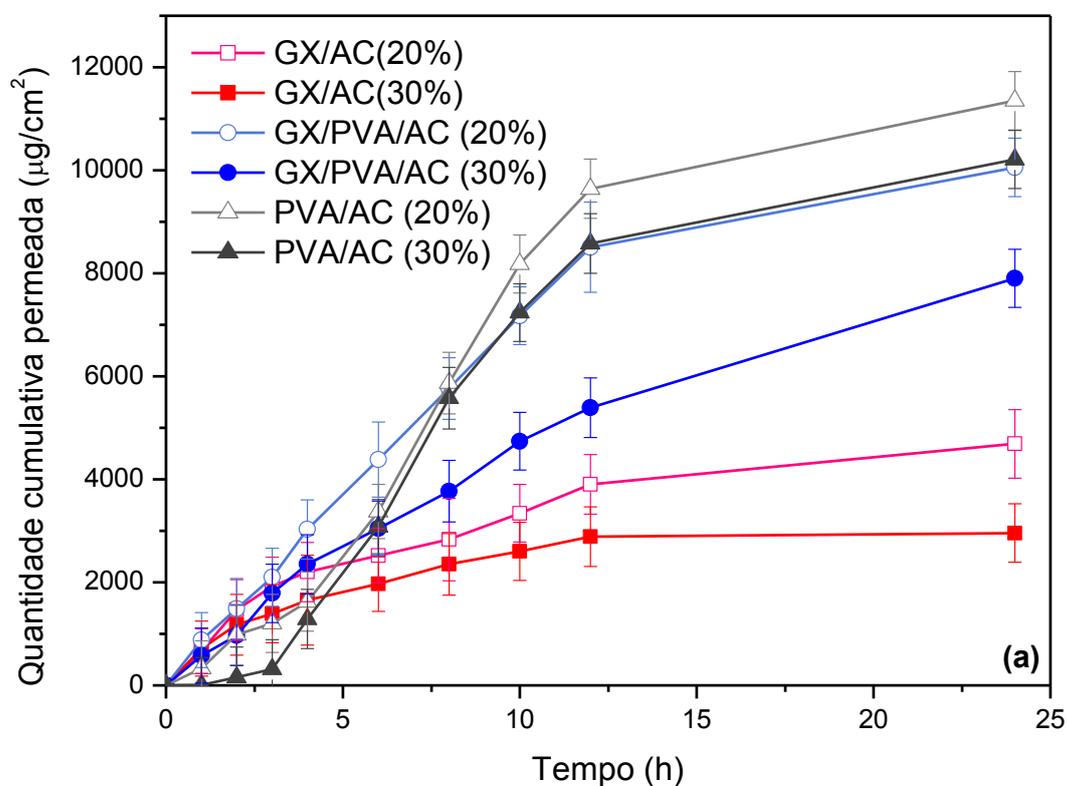
Sistemas	Korsmeyer-Peppas			Hixson-Crowell		Baker-Lonsdale	
	k_K (h ⁻¹)	R ²	n	k_S (h ⁻¹)	R ²	k_t (h ⁻¹)	R ²
GX/AC (20%)	3,50 ± 0,68	0,9792	0,74	0,06 ± 0,004	0,9674	0,07 ± 0,001	0,9317
GX/PVA/AC (20%)	6,66 ± 1,78	0,9855	0,77	0,01 ± 0,001	0,9756	0,03 ± 0,008	0,8944
PVA/AC (20%)	4,27 ± 0,11	0,9996	1,00	0,01 ± 0,006	0,9909	0,03 ± 0,008	0,8837
GX/AC (30%)	4,04 ± 0,55	0,9880	0,70	0,07 ± 0,004	0,9691	0,08 ± 0,001	0,9484
GX/PVA/AC (30%)	6,50 ± 2,78	0,9732	0,78	0,01 ± 0,001	0,9418	0,03 ± 0,001	0,7536
PVA/AC (30%)	10,10 ± 2,11	0,9982	0,68	0,02 ± 0,001	0,9879	0,05 ± 0,001	0,9228

Os filmes de PVA/AC (20%) também se adequaram a liberação de ordem zero ($R^2 = 0,9998$), sugerindo uma liberação constante do fármaco. O modelo de Korsmeyer-Peppas se aplicou as outras composições com R^2 (0,9732-0,9996). Os valores do expoente n obtidos (equação de Korsmeyer-Peppas) para os filmes se apresentam na Tabela 15.

Os filmes de PVA/AC (20%) apresentaram o valor de n igual 1,00, a liberação do fármaco através da matriz sendo independente da concentração, caracterizada por cinética de liberação de ordem zero.

Os demais filmes apresentaram valores de n (0,68-0,78) indicando que o mecanismo de liberação envolveu transporte anômalo ou não-Fickiano, nesse caso, a taxa de difusão do solvente e o relaxamento do polímero apresentam a mesma ordem de magnitude. A difusão obedece as leis de Fick enquanto o transporte caso II reflete a influencia do relaxamento do polímero no movimento das moléculas na matriz. Este comportamento é comum em polímeros que apresentam intumescimento limitado devido ao relaxamento das cadeias (LOPES *et al.*, 2005).

A liberação do fluconazol também foi estudada e os perfis de liberação a partir dos filmes GX/PVA reticulados estão apresentados na Figura 40a e b. Foi observada liberação contínua no período de 12 h, seguida de estabilização no período de 24 h.



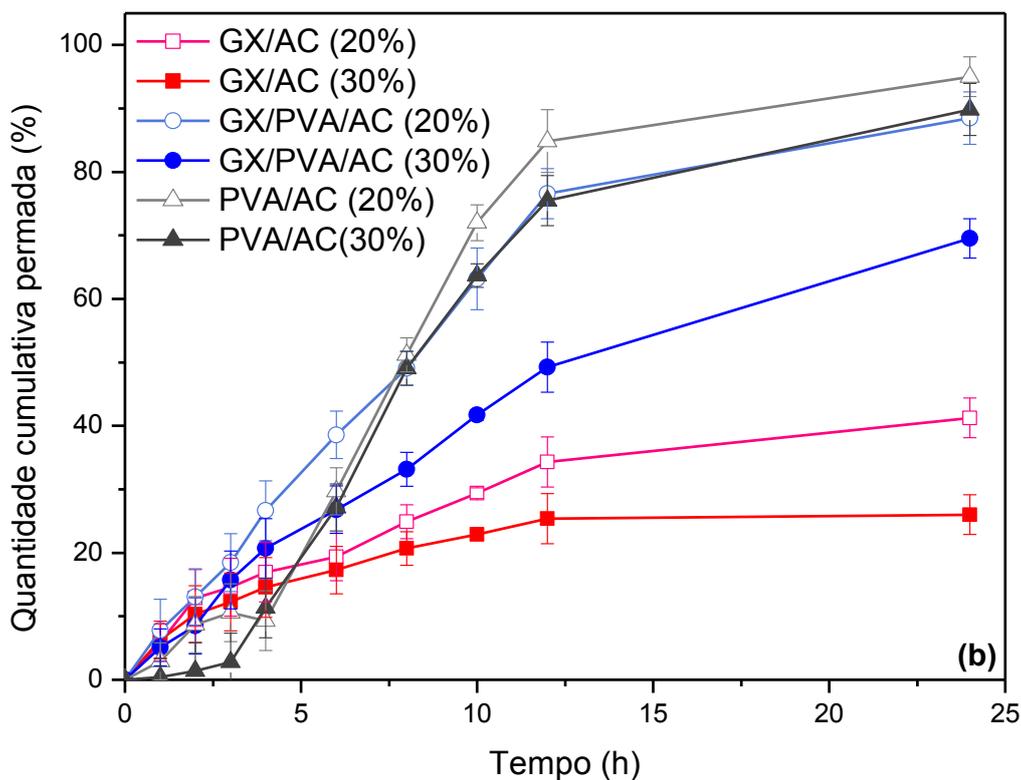


Figura 40. Perfis de liberação do fluconazol a partir dos filmes de GX/PVA reticulado com ácido cítrico. Gráfico da quantidade cumulativa de fluconazol liberado (Q , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pelo tempo (h) **(a)**. Gráfico da percentagem da quantidade cumulativa permeada (%) em relação ao tempo (h) **(b)**. As barras de erros indicam a variabilidade a partir de três replicatas ($n=3$).

Os filmes de PVA/AC (20%) apresentaram taxa de permeação de 99,89%, em 24 h. Os filmes de PVA/AC (30%) e GX/PVA/AC (20%) liberaram 89,84 e 88,47% de fluconazol, respectivamente. A blenda de GX/PVA/AC (30%) mostrou uma taxa de permeação de 69,53% e os filmes constituídos apenas por GX/AC apresentaram menores taxas de permeação, sendo 41,25% GX/AC (20%) e 26,02% para os filmes de GX/AC (30%), comportamento similar ao observado na liberação do paracetamol e propranolol.

Os parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação, Figura 40a e b, estão apresentados na Tabela 16. Os resultados mostraram que os filmes PVA/AC (20%) ($1108,50 \mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) apresentaram maior fluxo, e os de GX /AC (30%) ($194,34 \mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) o menor J . Estas alterações no fluxo possivelmente estejam ocorrendo devido à diferença na liberação do fármaco.

Tabela 16. Parâmetros cinéticos obtidos a partir do perfil de liberação do fluconazol.

Sistemas	Q_{24} ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	J ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$)	K_p ($\times 10^{-2} \text{cm h}^{-1}$)
GX/AC (20%)	4688,45 \pm 4,99	267,52 \pm 11,67	5,35 \pm 0,01
GX/PVA/AC (20%)	10054,07 \pm 10,45	709,70 \pm 15,12	14,18 \pm 0,05
PVA/AC (20%)	11349,76 \pm 7,52	1108,50 \pm 28,87	22,17 \pm 0,09
GX/AC (30%)	2956,94 \pm 4,31	194,34 \pm 12,98	3,88 \pm 0,04
GX/PVA/AC (30%)	7902,11 \pm 7,12	399,80 \pm 12,10	7,99 \pm 0,05
PVA/AC (30%)	10210,02 \pm 9,90	750,76 \pm 16,19	15,01 \pm 0,61

Resultados expressos como: Média \pm Desvio padrão (DP), (n=3).

Q_{24} : quantidade cumulativa de fármaco no t=24h ($\mu\text{g cm}^{-2}$).

J : fluxo ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) obtido a partir do coeficiente angular da parte linear (4-10 h) da Figura 40 a.

K_p : coeficiente de permeabilidade (cm h^{-1}) obtido da Equação 13.

Os modelos descritos anteriormente também foram aplicados ao perfil de liberação do fluconazol e os resultados estão retratados nas Tabelas 17 e 18. O modelo que melhor se aplicou a liberação do fluconazol para todos os filmes também foi o de Korsmeyer-Peppas com R^2 (0,9792-0,9991).

Tabela 17. Cinética de liberação do fluconazol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Ordem zero, Primeira ordem e Higuchi.

Sistemas	Ordem zero		Primeira ordem		Higuchi	
	k_0 (h^{-1})	R^2	k_1 (h^{-1})	R^2	k_H ($\text{h}^{-0,5}$)	R^2
GX/AC (20%)	3,54 \pm 1,87	0,8293	0,02 \pm 0,003	0,6214	6,57 \pm 0,30	0,9537
GX/PVA/AC (20%)	5,60 \pm 2,09	0,8706	0,09 \pm 0,005	0,9883	17,76 \pm 1,11	0,9516
PVA/AC (20%)	4,28 \pm 2,14	0,8624	0,09 \pm 0,001	0,9386	18,29 \pm 2,07	0,8849
GX/AC (30%)	1,08 \pm 3,03	0,6984	0,02 \pm 0,003	0,6214	6,57 \pm 0,30	0,9537
GX/PVA/AC (30%)	5,95 \pm 1,47	0,9428	0,05 \pm 0,001	0,9978	12,68 \pm 0,71	0,9924
PVA/AC (30%)	3,19 \pm 2,44	0,8572	0,07 \pm 0,001	0,9432	16,25 \pm 2,03	0,8712

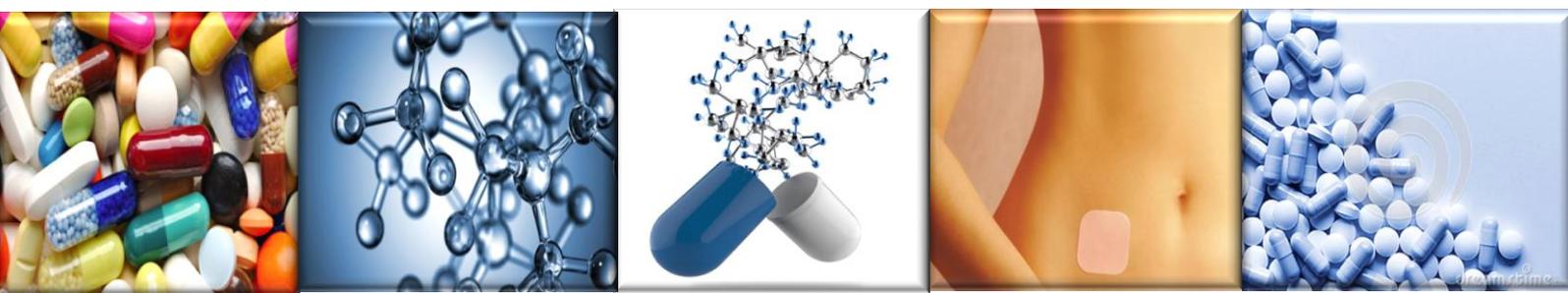
Tabela 18. Cinética de liberação do fluconazol para os filmes reticulados estudados considerando os modelos de Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell e Baker-Lonsdale.

Sistemas	Korsmeyer-Peppas			Hixson-Crowell		Baker-Lonsdale	
	k_K (h^{-1})	R^2	n	k_S (h^{-1})	R^2	k_t (h^{-1})	R^2
GX/AC (20%)	8,62 ± 0,94	0,9792	0,38	0,06 ± 0,001	0,5600	0,08 ± 0,001	0,9635
GX/PVA/AC (20%)	12,20 ± 2,46	0,9986	0,65	0,02 ± 0,001	0,9909	0,07 ± 0,001	0,9265
PVA/AC (20%)	8,55 ± 3,22	0,9922	0,81	0,02 ± 0,003	0,9545	0,07 ± 0,002	0,8472
GX/AC (30%)	8,62 ± 0,94	0,9947	0,38	0,06 ± 0,001	0,5600	0,08 ± 0,013	0,9635
GX/PVA/AC (30%)	7,68 ± 0,81	0,9991	0,70	0,01 ± 0,005	0,9924	0,03 ± 0,005	0,9435
PVA/AC (30%)	7,19 ± 2,98	0,9800	0,83	0,02 ± 0,002	0,9525	0,05 ± 0,001	0,8395

Os valores do expoente de liberação obtidos para os filmes estão dispostos na Tabela 18. Os filmes constituídos por GX/AC (20%) e GX/AC (30%) apresentaram valores de $n \leq 0,50$ sugerindo que o mecanismo envolvido na liberação do fluconazol a partir desses filmes esteja associado a difusão, o fármaco se dissolve antes de atravessar a membrana e a liberação ocorre devido à diferença de concentração entre matriz e meio de dissolução. Os demais filmes apresentaram valores de n (0,685-0,83) relacionado com o transporte anômalo ou não-Fickiano, predominando difusão e relaxamento das cadeias poliméricas.

Capítulo 6

Conclusões e Perspectivas



6.0 Conclusões e perspectivas

6.1 Conclusões

Análises de infravermelho indicaram possíveis interações entre os polímeros na blenda através de ligações de hidrogênio, e a formação de ligações éster entre os polímeros e o agente reticulante nos filmes reticulados.

As análises por microscopia eletrônica de varredura revelaram superfície dos filmes poliméricos sendo lisas e homogêneas, com partículas que não foram totalmente solubilizadas e que a adição do ácido cítrico não modificou a superfície das composições.

O teste de solubilidade e intumescimento provou que a reação de reticulação ocorreu entre GX, PVA e o AC, e os filmes permaneceram intactos em água após longos períodos de tempo. Os filmes reticulados com ácido cítrico absorveram menos água quando se aumentou a concentração de ácido cítrico, tendo os filmes de PVA/AC menor solubilidade, os de GX/AC maior solubilidade. As blendas apresentaram comportamento intermediário, com propriedades melhores do que as dos filmes de GX, mas os filmes de PVA obtiveram melhores resultados para os ensaios de solubilidade.

A blenda apresentou maior valor de intumescimento do que os filmes constituídos apenas por um polímero, mostrando sinergismo das propriedades dos polímeros na blenda propiciando propriedades intumescíveis aos filmes constituídos por ambos os polímeros.

Os filmes de GX demonstraram baixa resistência à permeação de vapores de água, tendo os filmes de PVA e das blendas melhores propriedades de barreira. Os ensaios de permeabilidade mostraram concordância com os resultados de solubilidade e intumescimento. Os filmes formados por PVA/AC apresentaram menores valores de solubilidade, intumescimento e conseqüentemente de permeabilidade aos vapores de água. A incorporação de ácido cítrico limitou a permeação de vapores de água quando comparado com os filmes sem reticulante, e o acréscimo na concentração de ácido cítrico diminuiu a permeabilidade dos filmes.

A TGA mostrou que os filmes de PVA apresentaram melhor estabilidade térmica. As análises indicaram que a estabilidade térmica da blenda foi melhor do que a dos filmes de GX, sugerindo que a matriz de GX foi melhorada pela adição do

PVA. Os filmes reticulados obtiveram elevada estabilidade térmica quando comparado com os filmes sem AC, apresentando maiores valores de T_M e resíduos a 600°C indicando melhor estabilidade térmica,

O estudo de cinética de degradação térmica complementou os resultados obtidos na TGA. Foram determinadas as energias de ativação para os filmes que indicaram que os formado por PVA são mais estáveis termicamente.

Os ensaios de biodegradabilidade em solo mostraram que os filmes sem agente reticulante são totalmente degradáveis num período de 160 dias, enquanto os filmes reticulados com AC (20 e 30%) são menos degradáveis. Os filmes GX/PVA/AC apresentaram um maior capacidade de degradação, enquanto os filmes de PVA/AC demonstraram resistência à degradação em solo.

A atividade biológica dos filmes frente a microrganismos foi avaliada. As composições não mostraram inibição ao crescimento dos microrganismos estudados.

Os ensaios de liberação controlada in vitro para paracetamol, propranolol e fluconazol exibiram uma liberação controlada num período de 24 h. De acordo com os modelos cinéticos os mecanismos envolvidos para liberação dos fármacos estavam principalmente associados com a difusão através de matrizes intumescíveis apresentando um comportamento anômalo e não Fickiano e os perfis de liberação se ajustaram ao modelo de Korsmeyer-Peppas, apresentando perfis de liberação controlada podendo se adequar a diferentes necessidades terapêuticas. Os filmes constituídos por PVA/AC (20%) se adequaram ao modelo de ordem zero para liberação de paracetamol e propranolol com o expoente de liberação $n=1$ sugerindo liberação com cinética de ordem zero. Os filmes constituídos por PVA/AC apresentaram melhor perfil de liberação para os fármacos estudados.

As blendas poliméricas compostas por GX/PVA apresentaram boas propriedades e aplicação na área de liberação controlada de fármacos, apesar de os filmes de PVA apresentarem melhor propriedade de barreira, estabilidade térmica e características de liberação controlada de fármacos.

6.2 Perspectivas

As perspectivas futuras para o estudo de filmes poliméricos constituídos por GX/PVA reticulados com AC seriam:

- ◆ Analisar as propriedades mecânicas dos filmes;
- ◆ Estudar a miscibilidade dos polímeros na blenda através de calorimetria diferencial exploratória (DSC);
- ◆ Realizar ensaios de dermo e citotoxicidade;
- ◆ Avaliar a liberação controlada de fármacos a fim de analisar a permeação farmacológica *in vivo*.

REFERÊNCIAS

- ABD EL-MOHDY, H. L.; GHANEM, S. Biodegradability, antimicrobial activity and properties of PVA/PVP hydrogels prepared by γ -irradiation. *Journal Polymers Research*, v. 16, p. 1-10, 2009.
- ABDAL-HAY, A.; KIM, C.; LIM, J. L. An in situ hydrothermal fabrication process of poly (vinyl alcohol) / apatite-like nanocomposites with improved thermal and mechanical properties. *Ceramics International*, v. 40, p. 4995–5000, 2014.
- ABDELRAZEK, E. M.; ELASHMAWI, I. S.; LABEEB, S. Chitosan filler effects on the experimental characterization, spectroscopic investigation and thermal studies of PVA/PVP blend films. *Physica B*, v. 405, p. 2021-2027, 2010.
- ABDILAH, H.; CHABRAT, E.; ROUILY, A.; RIGAL, R. Influence of citric acid on thermoplastic wheat flour/poly(lactic acid) blends. II. Barrier properties and water vapor sorption isotherms. *Industrial Crops and Products*, v. 50, p. 104-111, 2013.
- AHAD, A.; AQIL, M.; KOHLI, K.; SULTANA, Y.; MUJEEB, M. Interactions between novel terpenes and main components of rat and human skin: mechanistic view for transdermal delivery of propranolol hydrochloride. *Current Drug Delivery*, v. 8, p. 213–224, 2011.
- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. *Ansels pharmaceutical dosage forms*, Philadelphia, 2005.
- ALVES, T. M. A.; SILVA, A. F.; BRANDÃO, M.; GRANDI, T. S. M.; SMÂNIA, E. F. A.; JUNIOR, A. S.; ZANI, C. L. Biological screening of brazilian medicinal plants. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v.95, n.3, p.367-373, 2000.
- AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.
- ANGLES, M. N.; DUFRENSE, A. Plasticized starch/tunicin whiskers nanocomposites. *Macromolecules*, v. 33, p. 8344–8353, 2000.
- ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN JR, L. V. *Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Premier, 2000.
- ANSETH, K. S.; METTERS, A. T.; BRYANT, S. J.; MARTENS, P. J.; ELISSEEFF, J. H.; BOWMAN, C. N. In situ forming degradable networks and their application in tissue engineering and drug delivery. *Journal of Controlled Release*, v.78, p.199-209, 2002.
- AQIL, M.; ZAFAR, S.; ALI, A.; AHMAD, S. Transdermal drug delivery of labetolol hydrochloride: system development, in vitro; ex vivo and in vivo characterization. *Current Drug Delivery*, v. 2, p. 125–131, 2005.

ARANHA, I. B.; LUCAS, E. F. Poli(Álcool Vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrófilo/Lipófilo. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 11, n. 4, p. 174-181, 2001.

ARVANITOYANNIS, I. AND BILIADERIS, C. G. Physical properties of polyol – plasticized edible blends of metyhl cellulose and soluble starch. *Carbohydrate Polymers*. v. 30, p. 47-58, 1999.

ASTM E9600. Standard test method for water vapor transmission of materials. Philadelphia: American Society for Testing and Materials, 1993.

AULTON, Michael E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

AZEVEDO, M. M. Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. Campinas, Monografia. Laboratório de Química do Estado Sólido, Instituto de Química, UNICAMP, 2002.

BADRAN MM, KUNTSCHE J, FAHR A. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 36, n. 4, p. 511-23, 2009.

BAICHWAL, A. R.; WOODCOCK, P.; LABUDZINSKI, S., Inventors, Penwest Pharmaceutical Co. (Patterson, NY, US) assignee. Chronotherapeutic dosage forms. United State Patent Application, 20050118267, 2005.

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

BASAVARAJU, K. C.; DEMAPPA, T.; RAI, S. K. Miscibility studies of polysaccharide Xanthan gum and PEO (polyethylene oxide) in dilute solution. *Carbohydrate Polymers*, v. 69, p. 462-466, 2007.

BASAVARAJU, K. C.; JAYARAJU, J.; RAI, S. K.; DAMAPPA, T. Miscibility studies of xanthan gum with gelatin in dilute solution. *Journal of Applied Polymer Science*, v.109, p. 2491–2495, 2008.

BAWER, A. W. M. M.; KIRBY, J. C.; TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, *American Journal of Clinical Pathology*, v.45, n.3, p. 493-496, 1966.

BHATTACHARYA, S. S.; MAZAHIR, F.; BANERJEEB, S.; VERMA, A.; GHOSH, A. Preparation and in vitro evaluation of xanthan gum facilitated superabsorbent polymeric microspheres. *Carbohydrate polymers*, v. 98, p. 64-72, 2013.

BHUNIA, T.; GIRI, A.; NASIM, T.; CHATTOPADHYAY, D.; BANDYOPADHYAY, A. Uniquely different PVA-xanthan gum irradiated membranes as transdermal diltiazem delivery device. *Carbohydrate Polymers*, v. 95, p. 252–261, 2013.

BIRCK, C.; DEGOUTIN, S.; TABARY, N.; MIRI, V.; BACQUET, M. New crosslinked cast films based on poly(vinyl alcohol): preparation and physico-chemical properties. *Express Polymer Letters*, v. 8, n. 12, p. 941–952, 2014.

BONILLA, J.; FORTUNATI, E.; ATARÉS, L.; CHIRALT., A.; KENNY., J.M. Physical, structural and antimicrobial properties of poly vinyl alcohol-chitosan biodegradable films, *Food Hydrocolloids*, v.35, p. 463-470, 2014.

BOTHARA, S. B.; SINGH, S. Thermal studies on natural polysaccharide, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, v. 2, n. 2, p. 1031-1035, 2012.

BOURKE, S. L.; AL-KHALILI, M.; BRIGGS, T.; MICHNIAK, B.; KOHN, J.; POOLE-WARREN, L. A. A photo-crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel growth factor release vehicle for wound healing applications, *AAPS PharmSciTech*, v.5, p. 101-111, 2003.

BRANDÃO, L. V.; ESPERIDIÃO, M. C. A. Utilização do soro de mandioca como substrato fermentativo para a biosíntese de goma xantana: viscosidade aparente e produção. *Polímeros*, v. 20, n. 3, p. 175-180, 2010.

BRASIL. Resolução RE nº 899 de 29 de Maio de 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*. <Disponível em: [http:// www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) >

BROWN ME. Introduction to thermal analysis: techniques and applications. *Thermal analysis and calorimetry*, v. 1, p. 181- 214, 2001.

BUENO, V. B.; BENTINI, R.; CATALANI, L. H.; PETRI, D. F, S. Synthesis and swelling behavior of xanthan-based hydrogels. *Carbohydrate Polymers*, v. 92, p. 1091-1099, 2013.

CAL, K.; CENTKOWSKA, K. Use of cyclodextrins in topical formulations: Practical aspects. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.68, n.3, p.467–78, 2008.

CANEVAROLO JR, S. V. *Ciência dos polímeros*. Artliber: São Paulo, 2002.

CARVALHO, J. S. *Caracterização de filmes de caseína e caseína acilada*. Dissertação, Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 111p, 1996.

CASCONE, M. G., Dynamic-mechanical properties of bioartificial polymeric materials, *Polymer International*, v. 43, p. 55-69, 1997.

CERNIKOVA, A.; OPATRILOVA, R.; JAMPILEK, J. Permeation enhancer of acetylsalicylic acid and paracetamol. *Military Medical Science Letters*, v. 83, p. 34-39, 2014.

CERQUEIRA, M. A.; SOUZA, B. W. S.; TEIXEIRA, J. A.; VICENTE, A. A. Effect of glycerol and corn oil on physicochemical properties of polysaccharide films a comparative study. *Food Hydrocolloids*, v. 27, p. 175-184, 2012.

CHABRAT, E.; ABDILLAHI, H.; ROUILLY, A.; RIGAL, L. Influence of citric acid and water on thermoplastic wheat flour/poly(lactic acid) blends. I: Thermal, mechanical and morphological properties. *Industrial Crops and Products*, v. 37, p. 238-246, 2012.

CHALÉAT, C. M.; HALLEY, P. J.; TRUSS, R. W. Study on the phase separation of plasticized starch/poly (vinyl alcohol) blends. *Polymer Degradation and Stability*, v. 97, p. 1930-1939, 2012.

CHAN, J.H.; BALKE, S. T. The thermal degradation kinetics of polypropylene: Part II. Time-temperature superposition, *Polymer Degradation and Stability*, v. 57, n.135, p. 127-134, 1997.

CHEN, C. H.; WANG, F. Y.; MAO, C. F.; LIAO, W. T.; HSIEH, C. D. Studies of chitosan: II. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol)/gelatin ternary blend films. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 43, p. 37-42, 2008.

CHENG, H., KARIM, A. A., NORZIAH, M. H. AND SEOW, C. C. Modification of the microstructural and physical properties of konjac-glucomannan based films by alkali and sodium carboxymethylcellulose. *Food Research International*, vol. 35, p. 829-836, 2002.

CHIELLINI, E. CORTI, A.; D'ANTONE, S.; SOLARO, R. Biodegradation of poly (vinyl alcohol) based materials, *Progress in Polymer Science*, v. 28, p. 963-1014, 2003.

CHORILLI, M.; BRIZANTE, A.C.; RODRIGUES, C.A.; SALGADO, H.R.N. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 88, n. 1, p. 7-13, 2007.

CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials "in vitro" and in experimental animal infections. In: LORIAN, V. M. D. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Willians & Wilkins, p. 739-788, 1991.

COELHO, H.; MATINATTI, A. N. F.; ARAÚJO, M. B.; BERGOLD, A. M.; BUENO, F. Análise químico-farmacêutica do fluconazol e especialidade farmacêutica cápsula. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 40, n. 2, p. 236- 246, 2004.

COLE, M. D. Key antifungal, antibacterial and anty-insect assays- A critical Review, *Biochemical Systematics and Ecology*, v.22, p.837-856, 1994.

COMA, V.; DESCHAMPS, A.; MARTIAL-GROS, A. Bioactive packaging materials from edible chitosan polymer: Antimicrobial activity assessment on diaryrelated contaminants, *Journal of Food Science*, v. 68, p. 2788- 2792, 2003.

CORRADINI, E.; RUBIRA, A. F.; MUNIZ, E. C. Miscibility of PVC/EVA hydrolyzed blends by viscosimetric, microscopic and thermal-analysis. *European Polymer Journal*, v. 33, p. 1651-8, 1997.

CORTI A. *Studi sulla biodegradazione di materiali plastici e loro analoghi strutturali a basso peso molecolare*. PhD Thesis. University of Pisa, p. 166. 1998.

COSTA JR, E. S.; MANSUR, H. S. Preparação e caracterização de blendas de quitosana/poli(álcool vinílico) reticuladas quimicamente com glutaraldeído para aplicação em engenharia de tecido. *Química Nova*, v. 31, n. 6, p. 1460-1466, 2008.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001b.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Portuguesa de Farmácia*, Lisboa, v.49, n.4, p.181-190, 1999.

COSTA-JÚNIOR, E. S.; BARBOSA-STANCIOLI, E. F.; MANSUR, A. A. P.; VASCONCELOS, W. L.; MANSUR, H. S. Preparation and characterization of chitosan/poly(vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, v. 76, n. 3, p. 472-481, 2009.

CUI, Y.; LI, L.; ZHANG, L.; LI, J.; GU, J.; GONG, H.; GUO, P.; TONG, W. Enhancement and mechanism of transdermal absorption of terpene-induced propranolol hydrochloride. *Archives of Pharmacal Research*, v. 34, p. 1477–1485, 2011.

DARZI, H. H.; LARIMI, S. G.; DARZI, G. N. Synthesis, characterization and physical properties of a novel xanthangum/polypyrrole nanocomposite. *Synthetic Metals*, v. 162, p. 236–239, 2012.

DEBEAUFORT, F.; MARTIN-POLO, M.; VOILLEY, A. Polarity homogeneity and structure affect water vapor permeability of model edible films. *Journal of Food Science*, v. 58, n. 2, p. 426-429, 1993.

DEY, B. K.; NATH, L. K.; MOHANTI, B.; BHOWMIK, B. B. Development and evaluation of propranolol hydrochloride transdermal patches by using hydrophilic and hydrophobic polymer. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, v. 41, p. 388–393, 2007.

DHIMAN, S., SINGH, T. G.; REHNI, A. K. Transdermal patches: a recent approach to new drug delivery system. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 3, n. 5, p. 26-34, 2011.

DUMITRIU, S.; VIDAL, P. F.; CHORNET, E. Hydrogels based on polysaccharides. In: Dumitriu, S., editor. *Polysaccharides in medicinal applications*. New York: Marcel Dekker; p. 128, 1996.

EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food on a request from the commission related to

the use of polyvinyl alcohol as a coating agent for food supplements. *The EFSA Journal*, v. 294, p.1-15, 2005.

EFTAIHA, A. F.; QINNA, N.; RASHID, I. S.; AL REMAWI, M. M.; AL SHAMI, M. R.; ARAFAT, T. A.; BADWAN, A. A. bioadhesive controlled metronidazole release matrix based on chitosan and xanthan gum. *Marine Drugs*, v. 8, p. 1716-1730, 2010.

EL-SAYED, S.; MAHMOUD, K. H.; FATAH, A. A.; HASSEN, A. DSC, TGA and dielectric properties of carboxymethyl cellulose/polyvinyl alcohol blends. *Physica B*, v. 406, p. 4068-4076, 2011.

FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and contaminants: twenty-ninth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. World Health Organ Tech Rep Ser, 1986.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5 ed. Brasília, 2010. Farmacopéia Brasileira. Brasil, Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, v. 1, 2010.

FARMACOPÉIA PORTUGUESA VII: edição oficial 2002. Lisboa: Imprensa Nacional de Lisboa, 2002.

FATHI E.; ATYABI N.; IMANI M.; ALINEJAD Z.: Physically crosslinked polyvinyl alcohol–dextran blend xerogels: Morphology and thermal behavior. *Carbohydrate Polymers*, n. 84, p. 145–152, 2011.

FELIX, F. S.; CIDES, L. C. S.; ANGNES, L.; MATOS, J.R. Thermal behavior study and decomposition kinetics of Salbutamol under isothermal and non-isothermal conditions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v.95, n.3, p.877-880, 2009.

FELTON, L. A. Mechanisms of polymeric film formation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 457, p. 423-427, 2013.

FITZPATRICK, P.; MEADOWS, J.; RATCLIFFE, I.; WILLIAMS, P. A. Control of the properties of xanthan/ glucomannan mixed gels by varying xanthan fine structure. *Carbohydrate Polymers*, v. 92, p. 1018-25, 2013.

FLOWER, R. J.; VANE, J. R. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*, v. 240, n. 5381, p. 410-411, 1972.

FONTANIELLA, B.; RODRÍGUES, C.W.; PIÑÓN, D.; VICENTE, C.; LEGAZ, M.-E. Identification of xanthans isolated from sugarcane juices obtained from scalded plants infected by *Xanthomonas albilineans*. *Journal of Chromatography B*, v. 770, p. 275-81, 2002.

FRANCHETTI, S. M. M.; MARCONATO, J. C. Polímeros Biodegradáveis: uma solução parcial para diminuir a quantidade dos resíduos plásticos. *Química Nova*, v. 29, n.4, p. 811- 816, 2006.

FRINGANT, C.; TVAROSKA, I.; MAZEAU, K.; RINAUDO, M.; DESBRIERES, J. Hydration of alpha-maltose and amylose: molecular modelling and thermodynamics study. *Carbohydrate Research*, v. 278, n. 1, p. 27–41, 1995.

FROMTLING, R. A. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 1, n. 2, p. 182-217, 1988.

FUKAE, R.; YAMAMOTO, T.; SANGEN, O.; SASO, T.; KAKOT, M.; KAMACHI, M. Dynamic mechanical behaviour of poly(vinyl alcohol) film with high syndiotacticity. *Polymer Journal*, v. 22, p. 636-637, 1990.

FUKUDA, M.; PEPPAS, N. A.; MCGINITY, J. W. Properties of sustained release hot-melt extruded tablets containing chitosan and xanthan gum. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 310, p. 90–100, 2006.

GALLO, J. A. Q.; DEBEAUFORT, F.; CALLEGARIN, F.; VOILLEY, A. Lipid hydrophobicity, physical state and distribution effects on the properties of emulsion-based edible films. *Journal of Membrane Science*, v. 180, p. 37-46, 2000.

GAO C., REN, J.; WANG, S.; SUN, R.; ZHAO, L. Preparation of polyvinyl alcohol/xylan blending films with 1,2,3,4-butane tetracarboxylic acid as a new plasticizer, *Journal of Nanomaterials*, 2014.

GAO, Y., LIANG, J., LIU, J., & XIAO, Y. Double-layer weekly sustained release transdermal patch containing gestodene and ethinylestradiol. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 377, p. 128–134, 2009.

GARCÍA-OCHOA, F.; SANTOS, V. E.; CASAS, J. A.; GÓMEZ, E. Xanthan gum: production, recovery and properties. *Biotechnology Advances*, v.18, p. 549-579, 2000.

GAUME, J.; RIVATON, A.; THÉRIAS, S.; GARDETTE, J. L. A promising method for measuring oxygen permeability of polymers using PEO photooxidation as a sensor, *Journal of Membrane Science*, v. 411-412, p.153-159, 2012.

GHANBARZADEHA, B.; ALMASIA, H.; ENTEZAMI, A. A. Improving the barrier and mechanical properties of corn starch-based ediblefilms: Effect of citric acid and carboxymethyl cellulose. *Industrial Crops and Products*, v. 33, p. 229–235, 2011.

GIBALDI, M.; FELDMAN, S. Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations - theoretical considerations and application to non disintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 56, p. 1238-1242, 1967.

GILS, P. S.; RAY, D.; SAHOO, P. K. Characteristics of xanthan gum-based biodegradable superporous hydrogel. *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 45, p. 364–371, 2009.

GOHIL, M.; BHATTACHARYA, A.; RA, P. Studies on the Cross-linking of Poly(Vinyl Alcohol). *Journal of Polymer Research*, v. 13, p.161–169, 2006.

GOMES, A. M. M. Preparação, Caracterização e Avaliação da biodegradabilidade de Blendas de Amido/Quitosana/PVA. 2008. 176f. Tese (Doutor em Química Inorgânica) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

GONSALVES, A. A.; ARAÚJO, R. M.; SOARES, N. A.; GOULART, M. O. F.; ABREU, F. C. Diferentes estratégias para a reticulação de quitosana. *Química Nova*, v. 34, n. 7, p. 1215-1223, 2011.

GOODMAN; GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10^a Ed. Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 2005.

GRASSI, M.; VOINOVICH, D.; MONEGHINI, M.; FRANCESCHINIS, E.; PERISSUTTI B.; FILIPOVIC-GRCIC, J. Preparation and evaluation of a melt pelletised paracetamol/stearic acid sustained release delivery system. *Journal of Controlled Release*, v. 88, n. 3, p. 381-391, 2003.

GUIRGUIS, O. W.; MOSELHEY, M. T. H. Thermal and structural studies of poly(vinyl alcohol) and hydroxypropyl cellulose blends. *Natural Science*, v. 4, p. 57-67, 2012.

GUPTA, A. P.; GOPAL, A. Preparation and characterization of guar gum/polyvinylalcohol. *Journal of Materials Science and Engineering*, v.3, p. 28-33, 2011.

GUPTA, A. P.; GOPAL, A. Preparation and characterization of cross-linked guar-gum poly(vinylalcohol) green films. *Der Chemica Sinica Journal*, v. 3, n. 5, p. 1191-1197, 2012.

GUPTA, B.; AGARWAL, R.; SARWAR, M. S. Preparation and characterization of polyvinyl alcohol–polyethylene oxide–carboxymethyl cellulose blend membranes. *Journal of Applied Polymer Science*, v.127, p.1301–1308, 2013.

GUPTA, P.; VERMANI, K.; GARG, S. Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, v.7, n.10, p.569-579, 2012.

GURU, G. S.; PRASAD, P.; SIVA KUMAR, H. R.; RAI, S.K.. Miscibility studies of polysaccharide xanthan gum/pvp blend. *Journal of Polymers and the Environment*, v.18, p.135-140, 2010.

GYAWALI, D.; NAIR, P.; ZHANG, Y.; TRAN, R. T.; ZHANG, C.; SAMCHUKOV, M.; MAKAROV, M.; KIMC, H. K. W.; YANG, J..Citric acid-derived in situ crosslinkable biodegradable polymers for cell delivery. *Biomaterials*, v. 31, p. 9092-9105, 2010.

HADACEK, F.; GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice, *Phytochemical Analysis*, v. 11, p. 137-147, 2000.

HASSAN, C. M. Diffusional characteristics of freeze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogels: applications to protein controlled release from multilaminare devices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* , v. 49, p. 161-165, 2000.

HELMUS, M. N.; GIBBONS, D. F.; CEBON, D. Biocompatibility: meeting a key functional requirement of next-generation medical devices. *Toxicology Pathology*, v. 36, p. 70-80, 2008.

HEMA, R.; KUMARAVEL, S.; SIVASUBRAMANIAN, C. Antimicrobial activity of some indian herbs against plant pathogens. *Stem Cells*, v. 1, p. 34-37, 2010.

HIXSON, A. W.; CROWELL, J. H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, v. 23, n. 8, p. 923-931, 1931.

HOFFMAN, ALLAN S. Hydrogels for Biomedical Applications. *Advance Drug Delivery Reviews*, v. 43, p. 3-12, 2002.

HSIEH, W. C.; LIAU, J. J. Cell culture and characterization of cross-linked poly(vinylalcohol)-g-starch 3D scaffold for tissue engineering. *Carbohydrate Polymers*, v. 98, p. 574–580, 2013.

IMAM, S. H.; CINELLI, P.; GORDON, S. H.; CHIEJJINI, E. Characterization of biodegradable composite films prepared from blends of polyvinylalcohol corn starch and lignocellulosic fiber. *Journal of Polymer and Environment*, v. 13, p. 47–55, 2005.

ITO, E. N.; PESSAN, L. A.; HAGE JR, E.; COVAS, J. A. Análise do desenvolvimento morfológico da blenda polimérica PBT/ABS durante as etapas de mistura por extrusão e moldagem por injeção. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 14, p. 83-92, 2004.

JAIN, J. P.; MODI, S.; DOMB, A.J.; KUMAR, N. Role of polyanhydrides as localized drug carriers. *Journal of Controlled Release*, v. 103, p. 541-563, 2005.

JANSSEN, P. A. J.; VANDEN BOSSCHE, H. Mode of action cytochrome P450 monooxygenase inhibitors. Focus on azole derivates. *Arch. Pharm. Chemistry in Life Science*, v. 15, p. 23-40, 1987.

JIANGA, X.; JIANGA, T.; GANA, L.; ZHANGA, M.; HUA, D. The plasticizing mechanism and effect of calcium chloride on starch/poly(vinyl alcohol) films. *Carbohydrate Polymers*, v. 90, p.1677– 1684, 2012.

JIPA, I. M.; STROESCU M.; STOICA-GUZUN A.; DOBRE T.; JINGA S.; ZAHARESCU T. Effect of gamma irradiation on biopolymer composite films of poly(vinylalcohol) and bacterial cellulose. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, v. 278, p. 82-87, 2012.

JIPA, J. M.; STROESCU, L. D. M.; STOICA-GUZUN, A.; JINGA, S.; DOBRE, T. Preparation and characterization of bacterial cellulose-poly(vinyl alcohol) films with antimicrobial properties. *Materials Letters*, v. 66, p. 125–127, 2012.

JOHN, L. Review on Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, v. 2, n. 4, p. 261-272, 2014.

JONES, D. S.; MEDLICOTT, N. J. Casting solvent controlled release of chlorhexidine from ethylcellulose films prepared by solvent evaporation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 114, p. 257-261, 1995.

KAMOON, E. A.; CHEN, X.; ELDIN, M. S.; KENAWY, E. S. Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 8, p. 1-14, 2015.

KANATT, S. R.; RAO, M. S.; CHAWLA, S. P.; SHARMA, A. Active chitosan-polyvinyl alcohol films with natural extracts. *Food Hydrocolloids*, v. 29, p. 290-297, 2012.

KANDAVILLI, S.; NAIR, V.; PANCHAGNULA, R. Polymers in transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutical Technology*, v. 26, n. 5, p. 62-81, 2005.

KAR, R.; MOHAPATRA, S.; BHANJA, S.; DAS, D.; BARIK, B. Formulation and in vitro characterization of xanthan gum-based sustained release matrix tables of isosorbide-5- mononitrate. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, v. 9, p. 13-19, 2010.

KATZUNG, B. G. *Basic & Clinical pharmacology*, 9th ed. New York. Lange Medical Books, 2004.

KELEB, E.; SHARMA, R. K.; MOSA, E. B.; A-AZ, A. Transdermal Drug Delivery System -Design and Evaluation. *International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences*, v. 1, p. 201-210, 2010.

KESTER J. J., FENNEMA, O., *Edible films and coatings: A review*. Food Technology, v.40, p. 47-59, 1986.

KFURI, C. R. *Revestimento gastro-resistente em comprimidos de diclofenaco sódico pelo processo de leito de jorro fluidizado*. Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2003.

KIM, S. J.; LEE, K. J.; KIM, I. Y.; LEE, Y. M.; KIM, S. I. J. Swelling kinetics of modified poly (vinyl alcohol) hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 90, p. 3310-3313, 2003.

KIM, S.; KIM, J.-H.; JEON, O.; KWON, I. C.; PARK, K., Engineered polymers for advanced drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 71, n.3, p.420-430, 2009.

KOLA, R.; PRAGATHI KUMAR, B. A detailed description of synthetic and natural polymers which are used in the formulation of sustained release drug delivery system: a review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, v. 6, p. 161-169, 2013.

KOPCILOVÁ, M.; HUBACKOVÁ, J.; RUZICKA, J.; DVORACKOVÁ, M.; JULINOVÁ, M.; KOUTNÝ, M.; TOMALOVÁ, M.; ALEXY, P.; BUGAJ, P.; FILIP, J. Biodegradability and mechanical properties of poly(vinyl alcohol)-based blend plastics prepared through extrusion. *Journal Polymer and the Environment*, v. 21, p. 88-94, 2013.

KOROLKOVAS, A. *Dicionário terapêutico guanabara*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.18, 2003.

KORSMEYER, R. W., GURNY, R., DOELKER, E., BURI, P., PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 15, p. 25-35, 1983.

KOST J, LANGER R. Responsive polymeric delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 46, p.125-148, 2001.

KUMAR, H. M. P. N.; PRABHAKAR, M. N.; PRASAD, C. V.; RAO, K. M.; REDDY, T. V. A. K.; RAO, K. C. Compatibility studies of chitosan/PVA blend in 2% aqueous acetic acid solution at 30° C. *Carbohydrate Polymers*, v. 82, p. 251-255, 2010.

KUMAR, T. M. P.; UMESH, H. M. SHIVAKUMAR, H. G. RAVI, V. SIDDARAMAIAH. Feasibility of polyvinyl alcohol as a transdermal system for terbutaline sulphate. *Journal of Macromolecular Science*, v. 44, p. 583-589, 2007.

LAGER, R. S.; PEPPAS, N. A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, v. 2, p. 201-214, 1981.

LANE, M. E.; SANTOS, P.; WATKINSON, A. C.; HADGRAFT, J. Passive Skin Permeation Enhancement. *Transdermal and Topical Drug Delivery*, v. 2, p. 23-42, 2012.

LANGER R. Transdermal drug delivery: past progress, current status, and future prospects. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 56, p. 557-58, 2004.

LEE, J. H.; YEO, Y. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. *Chemical Engineering Science*, v. 125, p. 75-84, 2015.

LEWANDOWSKA, K. Miscibility and thermal stability of poly(vinyl alcohol)/chitosan mixtures, *Thermochimica Acta*, v. 493, p. 42- 48, 2009.

LI, X.; JASTI, B. R. *Design of controlled release of drug delivery systems*. New York: McGraw Hill. Osmotic controlled drug delivery systems; p. 203–29, 2006.

LIECHTY, W. B.; KRYSCIO, D. R.; SLAUGHTER, B. V.; PEPPAS, N. A. Polymers for drug delivery systems. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, v. 1, p. 149-173, 2010.

LIMPAN, N.; PRODPRAN, T; BENJAKUL, S.; PRASARPRAN, S. Influences of degree of hydrolysis and molecular weight of poly(vinyl alcohol) (PVA) on properties of fish myofibrillar protein/PVA blend films. *Food Hydrocolloids*, v. 29, p.226-233, 2012.

LIU, Y.; VRANA, N. E.; CAHILL, P. A.; MCGUINNESS, G. B. Physically crosslinked composite hydrogels of PVA with natural macromolecules: structure, mechanical properties, and endothelial cell compatibility. *Journal of Biomedical Materials Research: Applied Biomaterials*, v. 2, n. 90, p. 492-502, 2009.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 2, 2005.

LUCAS, E. F.; SOARES, G. S.; MONTEIRO, E. C. *Caracterização de polímeros*. Rio de Janeiro: Epapers, 2001.

LUSIANA, R. A.; SISWANTA, D.; MUDASIR; HAYASHITA, T, The influence of pva.cl.citric acid/chitosan membrane hydrophilicity on the transport of creatinine and urea. *Indonesian Journal Chemistry*, n.13, v. 3, p. 262 – 270, 2013.

LUVIELMO, M. M.; SCAMPARINI, A. R. P. Goma xantana: produção, recuperação, propriedades e aplicação. *Estudos tecnológicos*, v. 5, n. 1, p. 50-67, 2009.

LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; DE LA ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A., VIANA, O. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. *Latin American Journal of Pharmacy*, v. 26, p. 784-793, 2007.

MA, X.; JIAN, R.; CHANG, P. R.; YU, J. Fabrication and characterization of citric acid-modified starch nanoparticles/plasticized-starch composites. *Biomacromolecules*, v. 9, n. 11, p. 3314–3320, 2008.

MAHMOUD, G. A.; HEGAZY, D. E.; KAMAL, H. In-Vitro release of ketoprofen behavior loaded in polyvinyl alcohol / acrylamide hydrogels prepared by gamma irradiation. *Arab Journal of Nuclear Science and Applications*, v. 47, n. 1, p. 28-40, 2014.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, n. 4, p. 375-398, 2002.

MARIN, E.; ROJAS, J.; CIRO, Y. A review of polyvinyl alcohol derivatives: promising materials for pharmaceutical and biomedical applications. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 8, p. 674-684, 2014.

MARTINS, J. T.; BOURBON, A. I.; PINHEIRO, A. C.; SOUZA, B. W. S.; VICENTE, A. A. Synergistic effects between k-carrageenan and locust bean gum on physicochemical properties of edible films made thereof. *Food Hydrocolloids*, v. 29, p. 280-289, 2012.

MARTINS, J. T.; BOURBON, A. I.; PINHEIRO, A. C.; SOUZA, B. W. S.; CERQUEIRA, M. A.; VICENTE, A. A. Biocomposite films based on k-

Carrageenan/Locust Bean Gum Blends and clays: physical and antimicrobial properties. *Food Bioprocess Technology*, v. 6, p. 2081-2092, 2013.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *Revista Brasileira Farmacêutica*, v.38, n.1, p. 33-54, 2002.

MARTINS-FRANCHETTI, S. M.; MARCONATO, J.C. Polímeros biodegradáveis – Uma solução para diminuir a quantidade de resíduos plásticos. *Química Nova*, v. 29, n. 4, p. 811-816, 2006.

MESNUKUL, A.; YODKHUM, K.; MAHADLEK, J.; PHAECHAMUD, T. Characterization of indomethacin release from polyethylene glycol tablet fabricates with mold technique. *Indian Journal of Pharmacy*, v.72, p. 92-100, 2010.

MISHRA, D.; GARG, M.; DUBEY, V.; JAIN, S.; JAIN, N. K. Elastic liposomes mediated transdermal delivery of an anti-hypertensive agent: propranolol hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Science*, v. 96, p. 145–155, 2007.

MORRIS, V. J. Bacterial polysaccharides. In A. M. Stephen, G. O. Phillips, & P. A. Williams (Eds.), *Food polysaccharides and their applications* (2nd ed., vol. 16, pp. 413–454). Boca Raton, FL, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2006.

MOUSSA, I.; CARTILIER, L. H. Evaluation os cross-linked amylose press-coated tablets for sustained drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997.

MUGHAL, M. A.; IQBAL, Z.; NEAU, S. H. Guar gum, xanthan gum, and hpmc can define release mechanisms and sustain release of propranolol hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*, v. 12, n. 1, 2011.

MULYE, N. V.; TURCO, S. J. A simple model based on first order kinetics to explain release of highly water soluble drugs from porous dicalcium phosphate dihydrate matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 21, n. 8, p. 943-953, 1995.

MUNDARGI, R. C.; PATIL, S. A.; AGNIHOTRI, S. A.; AMINABHAVI, T. M. Evaluation and controlled release characteristics of modified xanthan films for transdermal delivery of atenolol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 33, p.79–90, 2007.

NAQVI, S. H.; KILIAN, M. S. Y.; VOHORA, S. B. Anti-bacterial, antifungal and antihelmintec investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*, v. 62, n. 3, p. 221-228, 1991.

NEGIM E.S.M.; RAKHMETULLAYEVA R. K.; YELIGBAYEVA G. ZH.; URKIMBAEVA P.I.; PRIMZHAROVA S. T.; KALDYBEKOV D. B.; KHATIB J. M; MUN G. A.; CRAIG W. Improving biodegradability of polyvinyl alcohol/starch blend films for packaging applications. *International Journal of Basic and Applied Sciences*, v. 3, n. 3, p. 263-273, 2014.

NETO, C. G. T.; DANTAS, M. T. N. C.; FONSECA, J. L. C.; PEREIRA, M. R.; Permeability studies in chitosan membranes. Effects of crosslinking and poly(ethylene oxide) addition. *Carbohydrate Research*, v. 12, n. 17, p. 2630-2636, 2005.

NETO, E. A. B. *Desenvolvimento de nanobiocompósitos contendo nanopartículas de prata para aplicações bactericidas*. 2010. 114 f. Tese (Mestre em Ciências) – Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

NGUYEN, N.T.; LIU, J.H. Fabrication and characterization of poly(vinyl alcohol)/chitosan hydrogel thin films via UV irradiation. *European Polymer Journal*, v. 285, n. 8, p. 855-863, 2013.

NING, W.; JUGAO, Y.; XIAOFEI, M.; YING, W. The influence of citric acid on the properties of thermoplastic starch/linear low-density polyethylene blends. *Carbohydrate Polymers*, v. 67, n. 3, p. 446-453, 2007.

OECD, *Guidance document for the conduct of skin absorption studies*. Paris: Organization for economic cooperation and development, 2004.

OLSSON, E.; HEDENQVIST, M.; JOHANSSON, C.; JÄRNSTRÖM, L. Influence of citric acid and curing on moisture sorpt diffusion and permeability of starch films. *Carbohydrate Polymers*, v. 94, p. 765-772, 2013.

OOI, Z. X.; ISMAIL, H.; BAKAR, A. A.; AZIZ, N. A. A. Properties of the crosslinked plasticized biodegradable poly(vinyl alcohol)/rambutan skin waste flour blends. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 125, p. 1127-1135, 2012.

OPREA, A-M.; NISTOR, M-T.; PROFIRE, L.; POPA, M. I.; LUPUSORU, C. E.; VASILE, C. Evaluation of the controlled release ability of theophylline from xanthan/chondroitin sulfate hydrogels. *Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology*, v. 4, p. 123-131, 2013.

ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; Mansur, H. S. *Biomateriais: fundamentos e aplicações*, Cultura Médica, São Paulo, 2006.

OZAWA, T. A new method of analyzing thermogravimetric data. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, v.38, n.11, p. 1881-1886, 1965.

OZAWA, T. Thermal analysis: review and prospect. *Thermochimica Acta*, v. 355, p. 35-42, 2000.

OZGUNEY, I. S. et al. Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations. *AAPS PharmSciTech*, v.7, n.4, p.88, 2006.

PALMIERE, G. F.; BONACUCINA, G.; DI MARTINO, P.; MARTELLI, S. Microencapsulation of semisolid ketoprofen/polymer microspheres. *International Journal of Pharmaceutics*, v.242, p.175-178. 2002.

PARK, H. W.; LEE, W.; PARK, C; CHO, W.; HA, C. Environmentally friendly polymer hybrids: Part I. Mechanical, thermal, and barrier properties of thermoplastic starch/clay nanocomposites. *Journal of Materials Science*, v. 38, n. 5, p. 909-915, 2003.

PATEL, H. K.; BAROT, B. S.; PAREJIYA, P. B.; SHELAT, P. K.; SHUKLA, A. Topical delivery of clobetasol propionate loaded microemulsion based gel for effective treatment of vitiligo: Ex vivo permeation and skin irritation studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, v. 102, p. 786–94, 2013.

PEH, K. K.; WONG C. F. Application of similarity factor in the development of controlled release diltiazem tablet. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 26, p. 723–730, 2000.

PEPPAS, N. A, et. al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.50, p.27-46, 2000.

PEPPAS, N. A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, v. 60, n. 110-111, 1985.

PEPPAS, N. A.; TENNENHOUSE, D. Semicrystalline poly(vinyl alcohol) films and their blends with poly(acrylic acid) and poly(ethylene glycol) for drug delivery applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 14, n. 4, p. 291-297, 2004.

PEREZ-GAGO, M.B.; KROCHTA, J.M. Denaturation time and temperature effects on solubility, tensile properties, and oxygen permeability of whey protein edible films. *Journal of Food Science*, v. 66, n. 5, p. 705-710, 2001.

PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007.

PHAECHAMUD, T.; RITTHIDEJ, G. C. Sustained-release from layered matrix system comprising chitosan and xanthan gum. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 33, p. 595–605, 2007.

POOJA, D.; PANYARAMA, S., KULHARIA, H.; RACHAMALLAC, S. S.; SISTL, S. Xanthan gum stabilized gold nanoparticles: Characterization, biocompatibility, stability and cytotoxicity. *Carbohydrate Polymers*, v. 110, p. 1-9, 2014.

PRAUSNITZ, M. R.; LANGER, R. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, v. 26, n. 11, p. 1261–1268, 2008.

PRANOTO, Y.; LEE, C. M.; PARK, H. J. Characterizations of fish gelatin added with gellan and K-carrageenan. *LWT - Food Science and Technology*, v. 40, p. 766-774, 2007.

PRIPREM, A.; KHAMLERT, C.; PONGIANYAKUL, T.; RADAPONG, S.; RITTIROD, T.; CHITROPAS, P. Comparative permeation studies between scale region of shed

snake skin and human skin in vitro. *American Journal of Agricultural and Biological Sciences*, v. 3, p. 444-450, 2008.

PRIYAA, B.; GUPTAB, V. K.; PATHANIAB, D.; SINGH, A. Synthesis, characterization and antibacterial activity of biodegradable starch/PVA composite films reinforced with cellulosic fibre *Carbohydrate Polymers*, v. 109, p. 171–179, 2014.

PRODPRAN, T.; BENJAKUL, S. Acid and alkaline solubilization on properties of surimi based film. *Journal of Science and Technology*, v. 27, p. 563-574, 2005.

QIU, Y., PARK, K. Environment Sensitive Hydrogels for Drug Delivery Systems. *Advance Drug Delivery Reviews*, v. 53, p. 321-339, 2001.

RABASCO, A. M. Novas formas de administração de medicamentos. In: VILA JATO, J. L. (Ed.). *Tecnología farmacéutica: formas farmacêuticas*. Madri: Síntesis, v.2, p. 379-445, 1997.

RAMASAMY, T.; KANDHASAMI, U. D. S.; RUTTALA, H.; SHANMUGAM, S. Formulation and evaluation of xanthan gum based aceclofenac tablets for colon targeted drug delivery. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 47, n. 2, p. 300-311, 2011.

RAMÍREZ C.; GALLEGOS, I.; IHL, M.; BIFANI, V. Study of contact angle, wettability and water vapor permeability in carboxymethylcellulose(CMC) based film with murta leaves (*Ugni molinae Turcz*) extract. *Journal of Food Engineering*, v.109, p. 424-429, 2012.

RANG, H .P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. *Farmacologia*. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2007.

RASCHIP, I. E; HITRUC, G. E.; VASILE, C.; POPESCU, M-C. Effect of the lignin type on the morphology and thermal properties of the xanthan/lignin hydrogels, *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 54, p. 230–237, 2013.

RAY, S.; BANERJEE, S.; MAITI, S.; LAHA, B.; BARIK, S. Novel interpenetrating network microspheres of xanthan gum-poly(vinyl alcohol) for the delivery of diclofenac sodium to the intestine--in vitro and in vivo evaluation. *Drug delivery*, v. 17, p. 508-519, 2010.

REDDY, K. S.; BABU, P. K.; PRATAP, S. V.; CHANDRASEKHAR, M.; PRASAD, S. H. R.; SUDHAKAR, K.; REDDY, V. N.; SUBHA, M.C .S.; RAO, K. C. Miscibility studies of sodium carboxy methyl cellulose/ poly (vinyl pyrrolidone) blends in dilute solutions and solid state. *Advances in Polymer Science and Technology: An International Journal*, v. 3, n. 4, p. 42-48, 2013.

REDDY, N.; YANG, Y. Citric acid cross-linking of starch films. *Food Chemistry*, v. 118, p. 702-711, 2010.

REDESCHI, M. C. M. *Preparação e caracterização de filmes a base de xiloglucana extraída de sementes de *Hymenaea courbaril* (jatobá)*. 2006. 95 f. Dissertação

(Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos. Faculdade de Farmácia. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2006.

RODRIGUEZ-BELENGUER, P.; NACHER, A. M.; HERNANDEZ, M. J.; DIEZ-SALES, O. Characterization of Novel Hyaluronic Acid Matrix Systems for Vaginal Administration of Metronidazole. *Journal of Applied Polymer Science*, v. 132, n. 3, p. 41313-41318, 2014.

SÁEZ, V.; HERNÁNDEZ, E.; ANGULO, L. S.; KATIME, I. Liberación controlada de fármacos. Micropartículas. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, v. 5, p. 87-101, 2004.

SAHOO, S.; SASMAL, A.; NANDA, R.; PHANI, A. R.; NAYAK, P. L. Synthesis of chitosan polycaprolactone blend for control delivery of ofloxacin drug, *Carbohydrate Polymers*, v. 79, p. 106-113, 2010.

SANGALLI, M. E., GIUNCHEDI, P., MAGGI, L., CONTE, U., GAZZANIGA, A. Inert monolithic device with a central hole for constant drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 40, p. 370-373, 1994.

SANTOS, K. S.; SILVA, A. P. B. P.; BARBOSA, A. M.; SILVA, I. S. M. S.; CARDOSO, J. C.; DARIVA, C.; COSTA, L. P.; PINHEIRO, M. S.; PADILHA, F. F. Antibacterial evaluation silver of nanocomposite on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *BMC Proceedings*, v. 8, p. 8, 2014.

SARTORELLI, P., ANDERSON, H. R., ANGERER, J.; CORISH, J.; DREXLER, H., GOEN, T.; GRIFFIN, P.; SAM, H.; LAERSE, F.; MONTOMOLI, L.; PERKINS, J.; SCHMELZ, M.; VAN DE SANDT, J.; WILLIAMS, F. Percutaneous penetration studies for risk assessment. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 8, p. 133-152, 2000.

SATISH, C.S.; SATISH, K. P.; SHIVAKUMAR, H.G. Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*, v. 68, p. 133-140, 2006.

SATO, M.; GOMARA, F.; PONTAROLO, R.; ANDREZZA, I.F.; ZARONI, M. Permeação cutânea In Vitro do ácido fólico. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v.43, n. 2, p.195-203, 2007.

SCOTT, G. Green Polymers. *Polymer Degradation Stability*, v. 68, n.1, p.1-7, 2000.

SHAH, V. P. et al. Bioequivalence of topical dermatological dosage forms – methods of evaluation of bioequivalence. *Pharmaceutical Research*, v. 15, p. 167-171, 1998.

SHALVIRI, A.; LIU, Q.; ABDEKHODAIE, M. J.; WU, X. Y. Novel modified starch-xanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: Synthesis and characterization. *Carbohydrate Polymers*, v. 79, n. 4, p. 898-907, 2010.

SHI, R.; BI, J.; ZHANG, Z.; ZHU, A.; ZHOU, X.; ZHANG, L.; CHEN, D.; TIAN, W. The effect of citric acid on the structural properties and cytotoxicity of the polyvinyl alcohol/starch films when molding at high temperature. *Carbohydrate Polymers*, v. 74, p. 763–770, 2008.

SHI, R.; ZHANG, Z. Z.; LIU, Q. Y.; HAN, Y. M.; ZHANG, L. Q.; CHEN, D. F.; TIAN, W. Characterization of citric acid/glycerol co-plasticized thermoplastic starch prepared by melt blending, *Carbohydrate Polymers*, v. 69, n. 4, p. 748–755, 2007.

SHTILMAN, M. I. Polymeric biomaterials: polymer implants (new concept in polymer science). *VSP International Science*, 2003.

SHUKLA, R. K.; TIWARI, A. Carbohydrate polymers: applications and recent advances in delivering drugs to the colon. *Carbohydrate Polymers*, v. 88, p. 399–416, 2012.

SIEGEL, R. A.; RATHBONE, M. J. Overview of controlled release mechanisms. In: Siepmann, J., Siegel, R.A., Rathbone, M.J. (Eds.), *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*. Springer, New York, p. 19–43, 2012.

SIEPMANN, F.; SIEPMANN, J. WALTHERB, M. MACRAEB, R. J.; BODMEIRCA, R. Review Polymer blends for controlled release coatings. *Journal of Controlled Release*, v. 125, p. 1-15, 2008.

SILVA, J. A.; APOLINÁRIO, A.C.; SOUZA, M. S. R.; DAMASCENO, B. P. G. L.; MEDEIROS, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v.31, n.3, p.125-131, 2008.

SILVA, J. A.; BEDOR, D. C. G.; DAMASCENO, B. P. G. L.; OLIVEIRA, A. G. E.; EGITO, E. S. T.; SANTANA, D. P. Physicochemical Characterization and Development of a Microemulsion System for Transdermal Use. *Journal of Dispersion Science and Technology*, v.31, n.1, p.1–8, 2010.

SINHA V. R.; MITTAL, B. R.; BHUTANI, K. K.; KUMRIA, R. Colonic drug delivery of 5-fluorouracil: an in vitro evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 269, p. 101–108, 2004.

SINHA, V. R.; SINGH, A.; SINGH, S.; BHINGE, J. R. Compression coated systems for colonic delivery of 5-fluorouracil. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v. 59, p. 359–365, 2007.

SIONKOWSKA, A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review, *Progress in Polymer Science*, v.36, p.1254-1276, 2011.

SOARES, R. M. D.; LIMA, A. M. F.; OLIVEIRA, R. V. B.; PIRES, A. T. N.; SOLDI, V. Thermal degradation of biodegradable edible films based on xanthan and starches from different sources, *Polymer Degradation and Stability*, v. 90, n. 3, p. 449-454, 2005.

SOUZA, B.; CERQUEIRA, M.; TEIXEIRA, J.; VICENTE, A. The use of electric fields for edible coatings and films development and production: a review. *Food Engineering Reviews*, v. 2, n. 4, p. 244-255, 2010.

SPINACÉ, M. A. S.; PAOLI, M. A. A Tecnologia da Reciclagem de Polímeros, *Química Nova*, v. 28, n. 1, p. 65-72, 2005.

STANIFORTH, J. N.; BAICHWAL, A. R. TIMERx: Novel polysaccharide composites for controlled/programmed release of drugs in the gastrointestinal tract. *Expert Opinion on Drug Delivery*, v. 2, p. 587–595, 2005.

SUDHAMANI, S. R.; PRASAD, M. S.; SANKAR, U. K. DSC and FTIR studies on gellan and polyvinyl alcohol (PVA) blends films. *Food Hydrocolloids*, v. 17, n. 3, p. 245-250, 2003.

SUTHERLAND, I. W. *Extracellular polysaccharide*. In: DELLWEY, H. Biotechnology. Weinheim: Verlag Chemie, v.3, p. 553-574, 1983.

SWARBRICK, J. *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Informa Healthcare, England, 2007.

SWORN, G. *Xanthan gum*. In G. O. Phillips, & P. A. Williams (Eds.), Handbook of hydrocolloids (p. 186). Cambridge, UK: CRC Press, Woodhead Publishing Ltd., 2009.

TANG, Q., SUN, X., LI, Q., WU, J., & LIN, J. Fabrication of a high-strength hydrogel with an interpenetrating network structure. *Colloids and Surface: Physicochemical Engineering Aspects*, 346, 91–98, 2009.

TANG, X.; ALAVI, S. Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability. *Carbohydrate Polymers*, v. 85, p. 7-16, 2011.

TEICHMANN, A.; HEUSCHKEL, S.; JACOBI, U.; PRESSE, G.; NEUBERT, R. H. H.; STERRY, W.; LADEMANN, J. Comparison of stratum corneum penetration and localization of a lipophilic model drug applied in an o/w microemulsion and an amphiphilic cream. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 67, n. 3, p. 699-706, 2007.

THACHARODI, D.; RAO, K. P. Development and in vitro evaluation of chitosan-based transdermal drug delivery systems for the controlled delivery of propranolol hydrochloride. *Biomaterials*, v. 2, n. 16, p 145-148, 1995.

THOMAS, P. S.; GUERBOIS, J-P.; RUSSELL, G. F.; BRISCOE, B. J. FTIR study of the thermal degradation of poly(vinyl alcohol). *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 64, p. 501–508, 2011.

TONG, Q.; XIAO, Q.; LIM, L. Preparation and properties of pullulan–alginate carboxymethylcellulose blend films. *Food Research International*, v. 41, p. 1007–1014, 2008.

UYAR, T.; TONELLI, A. E.; HACALOĞLU, J. Thermal degradation of polycarbonate, poly(vinyl acetate) and their blends. *Polymer Degradation and Stability*, v. 91, p. 2960-2967, 2006.

VALENTA, C.; SCHULTZ, K. Influence of carrageenan on the rheology and skin permeation of microemulsion formulations. *Journal Controlled Release*, v. 95, p. 257-65, 2004.

VARSHOSAZ, J.; TAVAKOLI, N. Use of hydrophilic natural gums in formulation of sustained-release matrix tablets of tramadol hydrochloride. *AAPS Pharm Sci Tech*, v. 7, p. 24, 2006.

VENDRUSCOLO, C. W.; ANDREAZZA, I. F.; GANTER, J. L. M. S.; FERRERO, C.; BRESOLIN, T. M. B. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 296, p. 1-11, 2005.

VENDRUSCOLO, G. S.; RATES, S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 15, p. 361-372, 2005.

VERHOEVEN, E.; VERVAET, C.; REMON, J. P. Xanthan gum to tailor drug release of sustained-release ethylcellulose mini-matrices prepared via hot-melt extrusion: in vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 63, p. 320-330, 2006.

VILANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros: Ciência e tecnologia*, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

VILLETTI, M.; CRESPO, J.; SOLDI, M.; PIRES, A.; BORSALI, R.; SOLDI, V. Thermal degradation of natural polymers. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, v. 67, n. 2, p. 295-303, 2002.

VOGELPOEL, H.; WELINK, J.; AMIDON, G. L.; JUNGINGER, H. E.; MIDHA, K. K.; MOLLER, H.; OLLING, M.; SHAH, V. P.; BARENDSE, D. M. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms based on biopharmaceutics classification system (BCS) literature data: verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride and atenolol. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 93, n. 8, p. 1945-1956, 2004.

WAGNER, J. G. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 58, p. 1253-1257, 1969.

WANCHOO, R. K.; SHARMA, P. K. Viscometric study on the compatibility of some water-soluble polymer-polymer mixtures. *European Polymer Journal*, v. 39, n. 7, p. 1481-1490, 2003.

WANG, C.; HE, C.; TONG, Z.; LIU, X.; REN, B.; ZENG, F. Combination of adsorption by porous CaCO₃ microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 308, p. 160-7, 2006.

WANG, L., XIAO, M., DAI, S., SONG, J., NI, X., FANG, Y., CORKE, H., & JIANG, F. Interactions between carboxymethyl konjac glucomannan and soy protein isolate in blended films. *Carbohydrate polymers*, v. 101, p. 136-145, 2014.

WANG, S.; REN, J.; LI, W.; SUN, R.; LIU, S. Properties of polyvinyl alcohol/xylan composite films with citric acid. *Carbohydrate Polymers*, v. 103, p. 94-99, 2014.

WOKOVICH, A.M.; PRODDUTURI, S.; DOUB, W.H.; HUSSAIN, A.S.; BUHSE, L .F. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.64, p. 1-8, 2006.

WOLINSKY, J. B.; COLSON, Y. L.; GRINSTAFF, M. W. Local drug delivery strategies for cancer treatment: Gels, nanoparticles, polymeric films, rods, and wafers. *Journal of Controlled. Release*, v. 159, p. 14-26, 2012.

WOUNG-LEUNG, Y. L. Antimicrobial activities of some Hon-Kong plants used in Chinese medicine, *Fitoterapia*, v. 69, n.1, p. 11-16, 1988.

WU, C.; GAN, Z. A novel method of studying polymer biodegradation, *Polymer*, v.39, p. 4429-4431, 1998.

WU, J. Y.; LIU, S. Q.; HENG, P. W.; YANG, Y. Y. Evaluating Proteins Release from, and their interactions with, Thermosensitive poly(N-Isopropylacrylamide) Hydrogels. *Journal of Controlled Release*, v. 102, p. 361-372, 2005.

YANG C. Q.; WANG X. Formation of Cyclic Anhydride intermediates and esterification of cotton cellulose by multifunctional carboxylic acids: an infrared spectroscopy study. *Textile Research Journal* , v. 66, n. 9, p. 595-603, 1997.

YANG L., ZHANG H. Y., YANG Q., LU D. N. Bacterial cellulose–poly(vinylalcohol) nanocomposite hydrogels prepared by chemical crosslinking, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 126, p. 245–251, 2012.

YANG, J.; WEBB, A.; AMEER, G. Novel citric acid-based biodegradable elastomers for tissue engineering, *Advanced. Materials*, v.16, p.511–516, 2004.

YU, J. G.; WANG, N.; MA, X. F. The effects of citric acid on the properties of thermoplastic starch plasticized by glycerol. *Starch/Stärke*, n. 57, p. 494–504, 2005.

ZAMUDIO-FLORES, P. B.; VARGAS-TORRES, A.; PÉREZ-GONZÁLEZ, J.; BOSQUEZ-MOLINA, E.; BELLO-PÉREZ, L. A. Films prepared with oxidized banana starch: mechanical and barrier properties. *Starch/Stärke*, v. 58, p. 274–282, 2006.

ZAVAREZE, E.R.; HALAL, S.L.M.; TELLES, A.C. PRENTICE-HERNÁNDEZ, C. Biodegradable films based on myofibrillar proteins of fish. *Brazilian Journal of Food Technology*, v. 4, p. 53-57, 2012.

ZENG, W. M. Oral controlled release formulation for highly water-soluble drugs: drug–sodium alginate–xanthan gum–zinc acetate matrix. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v. 30, n. 5, p. 491-495, 2004.

ZHAI, H.; MAIBACH, H. Effects on skin occlusion on percutaneous absorption: an overview, *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, v.14, p. 1-10, 2001.

ZHANG, Y.; HUANG, X.; DUAN, B.; WU, L.; LI, S.; YUAN, X.. Preparation of electrospun chitosan/poly(vinyl alcohol) membranes. *Colloid and Polymer Science*, v. 285, p. 855-863, 2007.

ZHAO, G. H.; LIU, Y.; FANG, C. L.; ZHANG, M.; ZHOU, C. Q.; CHEN, Z. D. Water resistance, mechanical properties and biodegradability of methylated corn starch/poly vinyl alcohol) blend film. *Polymer Degradation and Stability*, v. 91, p. 703–711, 2006.

ZHAO, L.; MITOMO, H.; ZHAI, M.; YOSHII, F.; NAGASAWA, N.; KUME, T. Synthesis of antibacterial PVA/CM-chitosan blend hydrogels with electron beam irradiation. *Carbohydrate Polymers*, v. 53, p. 439–446, 2003.

ZHAO, Y.; MODDARESI, M.; JONES, S. A.; BROWN, M. B. A dynamic topical hydrofluoroalkane foam to induce nanoparticle modification and drug release in situ. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v. 72, n.3, p. 521-528, 2009b.

ZHONG, L. X.; PENG, X. W.; YANG, D.; CAO, X. F.; SUN, R. C. Long-chain anhydride modification: a new strategy for preparing xylan films, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 61, n. 3, p. 655–661, 2013.

ZHU, W.; YU, A.; WANG, W.; DONG, R.; WU, J.; ZHAI, G. Formulation design of microemulsion for dermal delivery of penciclovir. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 6, p. 184-190, 2008.

ZOU, G. X.; QU, J. P.; ZOU, X. L. Optimization of water absorption of starch/PVA composites. *Polymer Composites*, v. 28, n. 5, p. 674–679, 2007.

Anexos

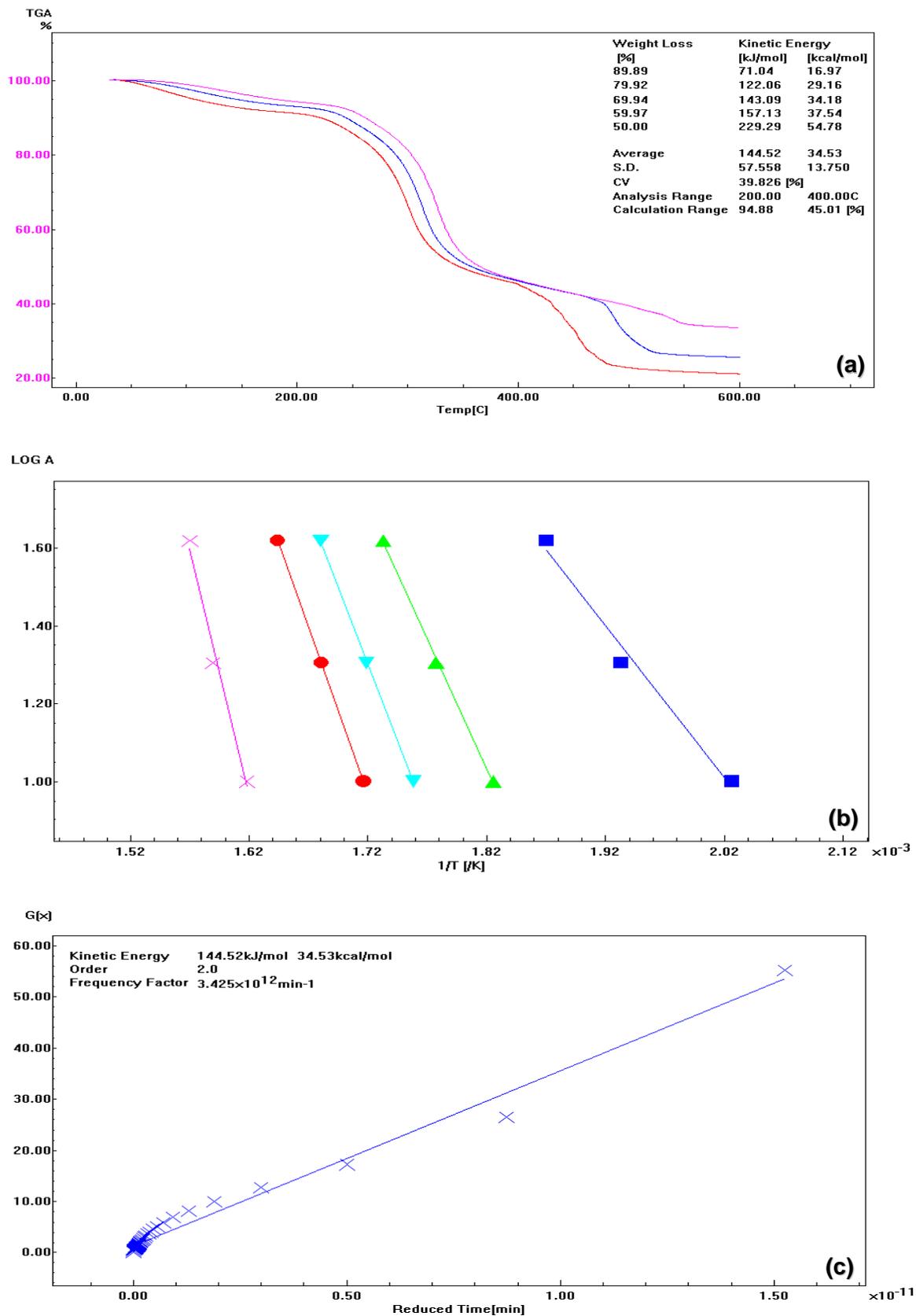


Figura A1. Curvas TG para filmes de GX/AC (20%) nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico $\log \beta$ versus $1/T$ para GX (b) e o gráfico da função $G(X)$ pelo tempo reduzido (c).

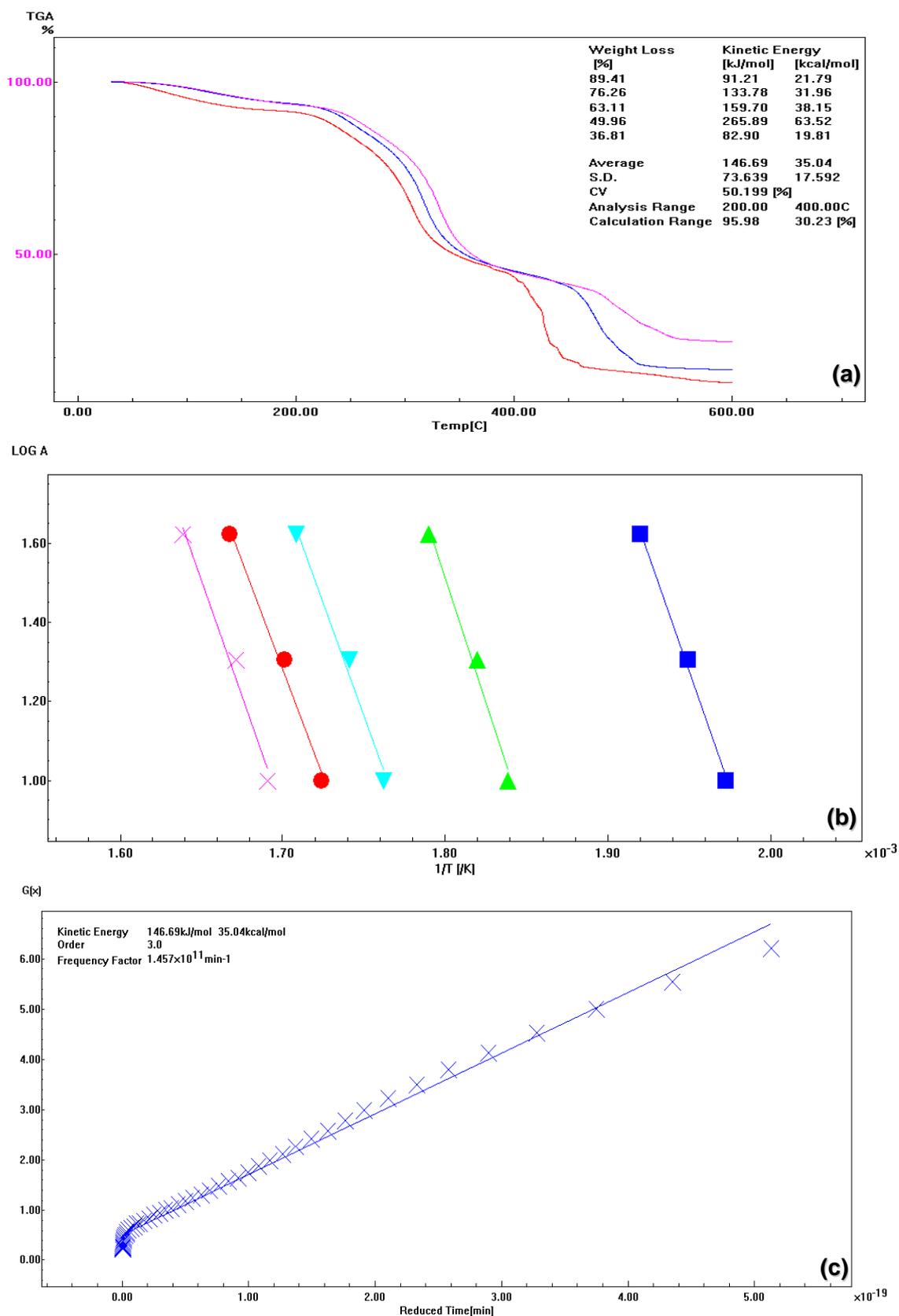


Figura A2. Curvas TG para filmes de GX/AC (30%) nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico log β versus $1/T$ para GX (b) e o gráfico da função $G(X)$ pelo tempo reduzido (c).

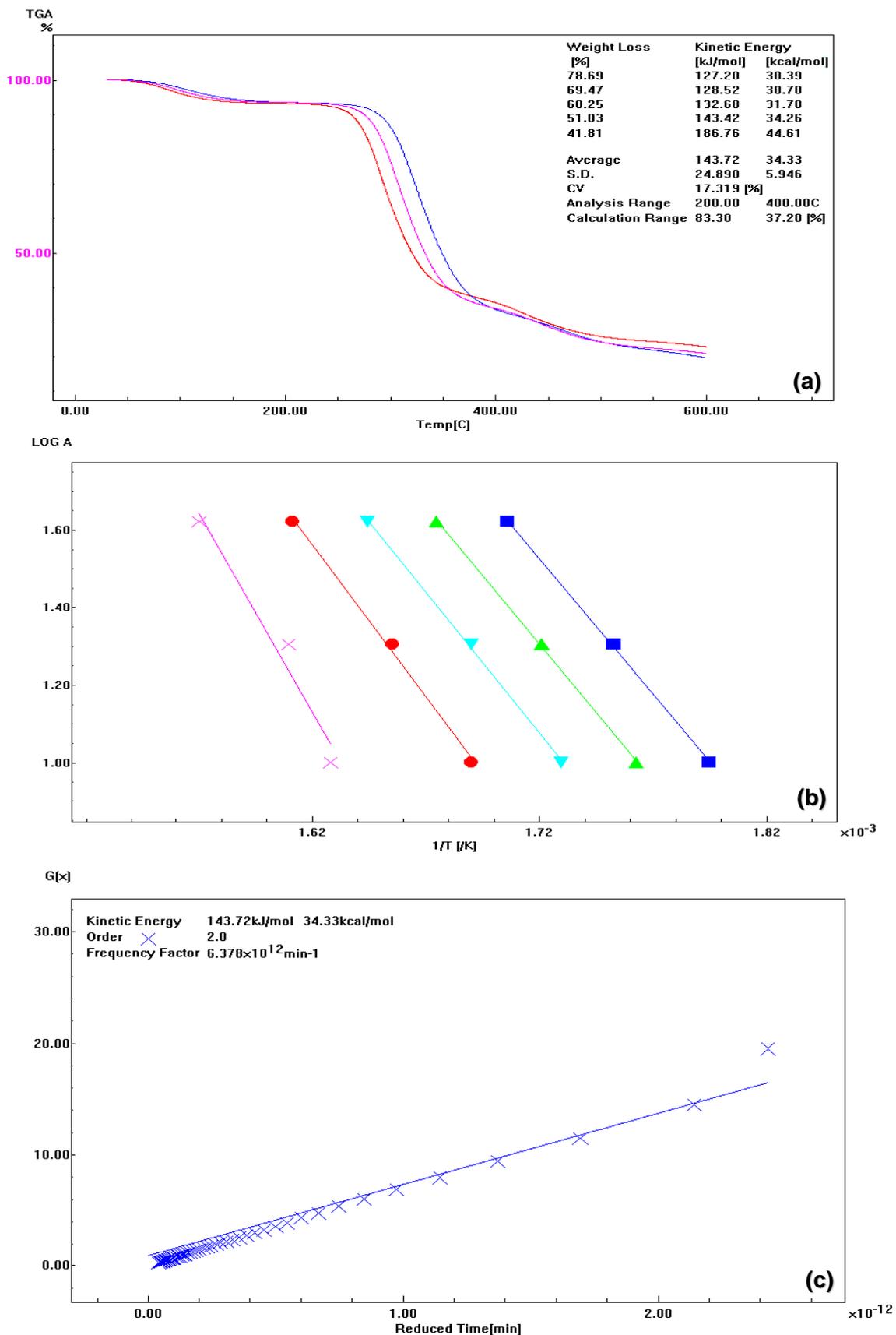


Figura A3. Curvas TG para filmes de GX/PVA nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico $\log \beta$ versus $1/T$ para GX (b) e o gráfico da função $G(X)$ pelo tempo reduzido (c).

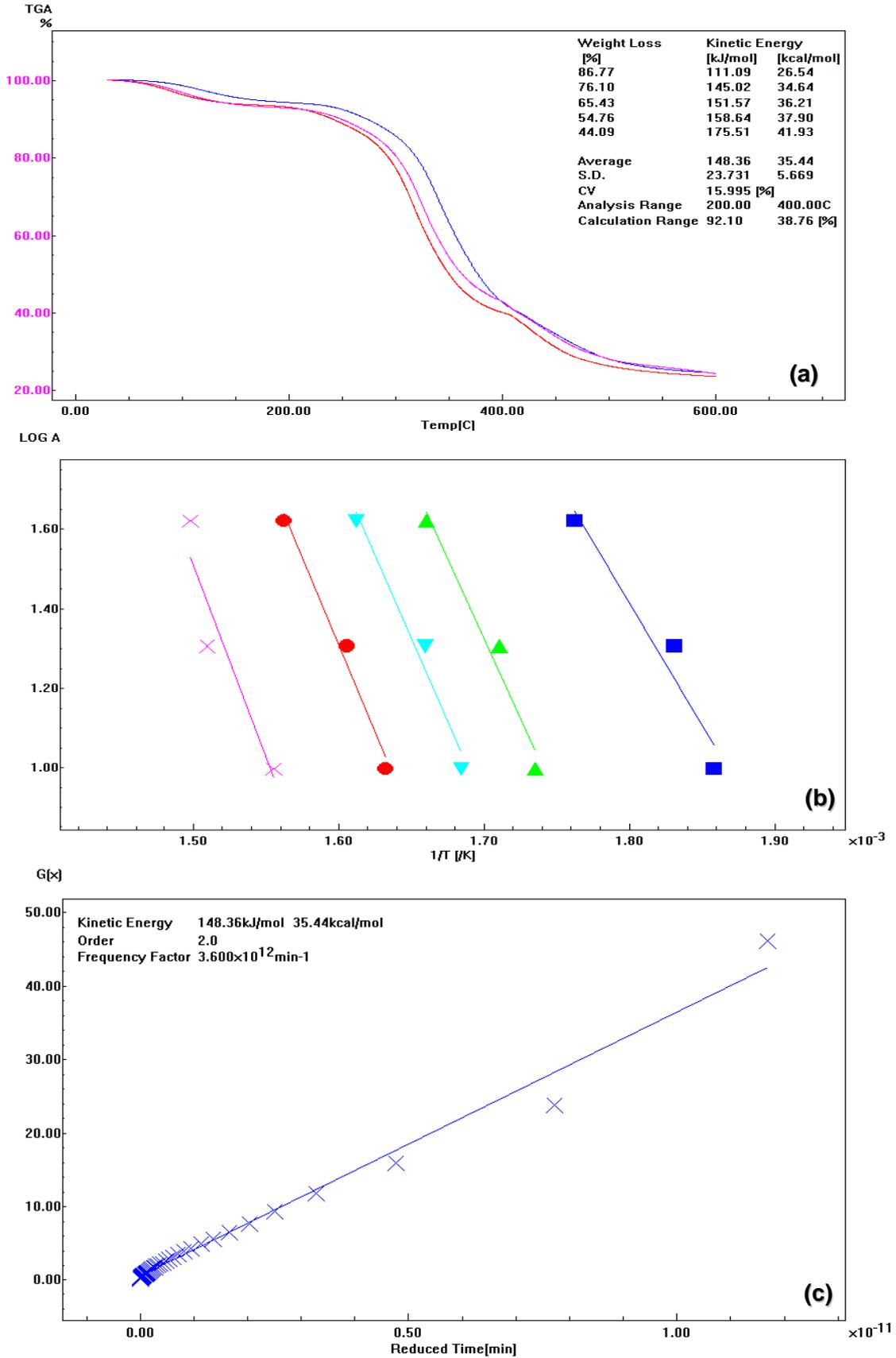


Figura A4. Curvas TG para filmes de GX/PVA/AC (20%) nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico log β versus 1/T para GX (b) e o gráfico da função G(X) pelo tempo reduzido (c).

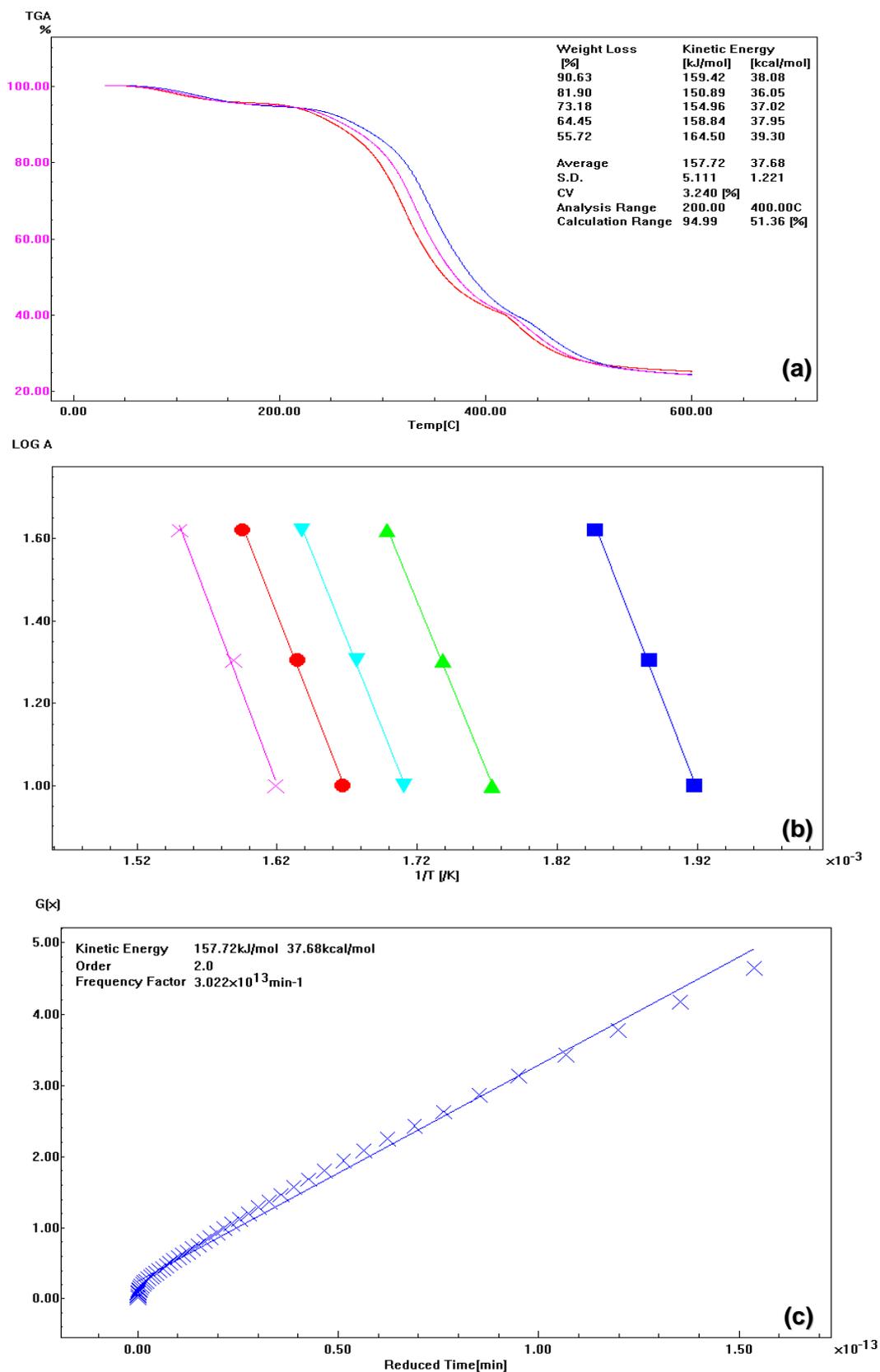


Figura A5. Curvas TG para filmes de GX/PVA/AC (30%) nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico $\log \beta$ versus $1/T$ para GX (b) e o gráfico da função $G(X)$ pelo tempo reduzido (c).

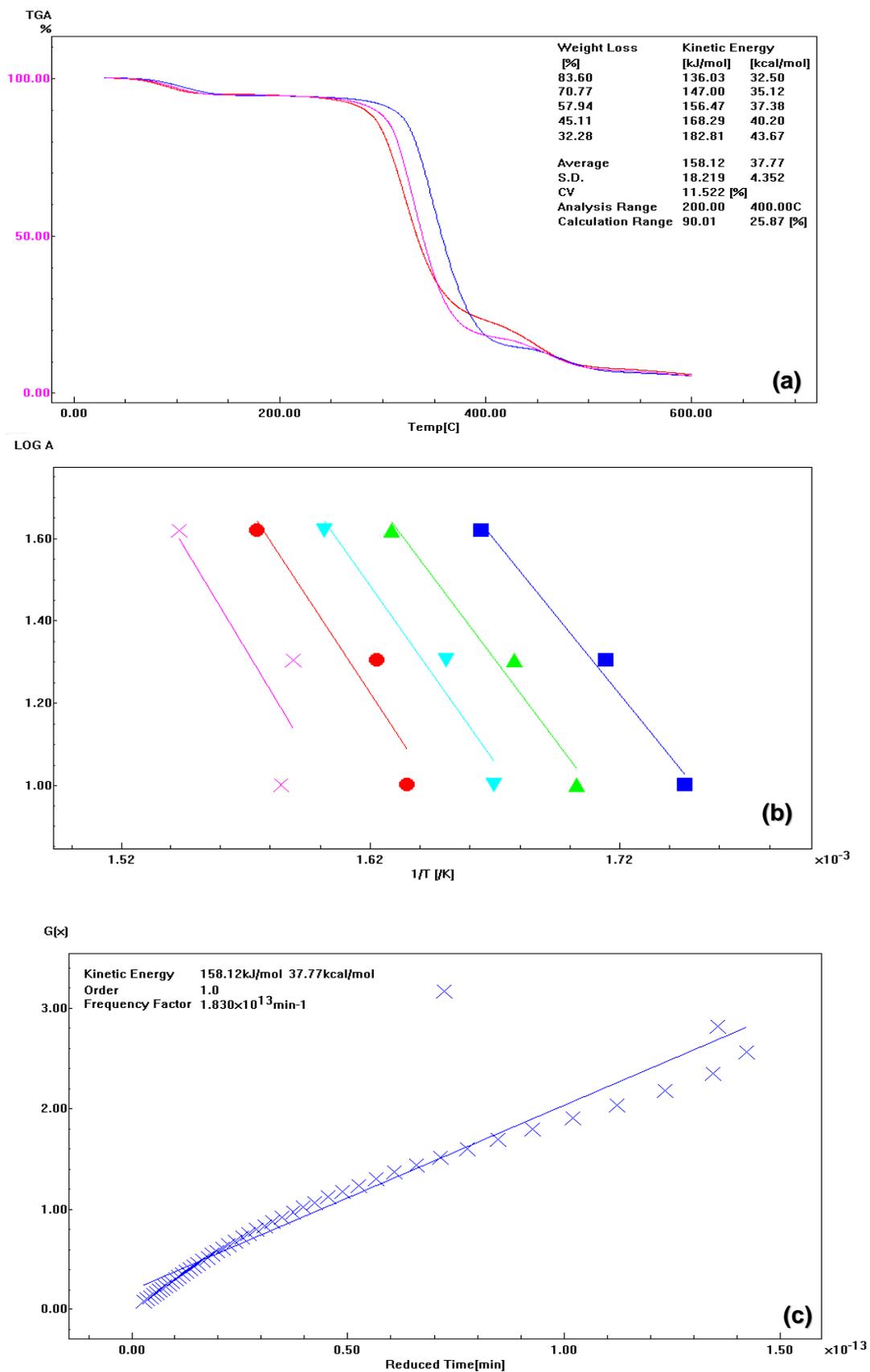


Figura A6. Curvas TG para filmes de PVA nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico $\log \beta$ versus $1/T$ para GX (b) e o gráfico da função $G(X)$ pelo tempo reduzido (c).

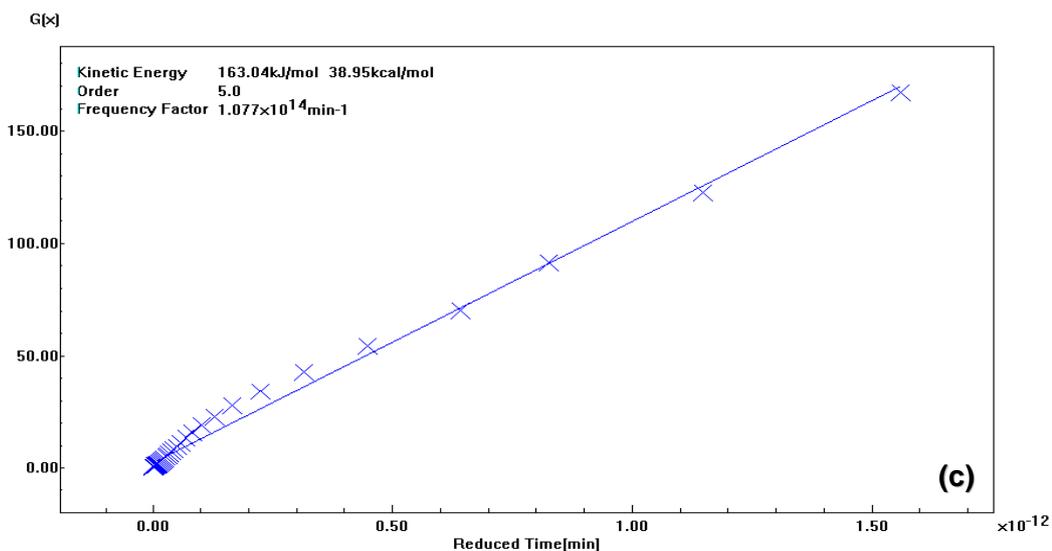
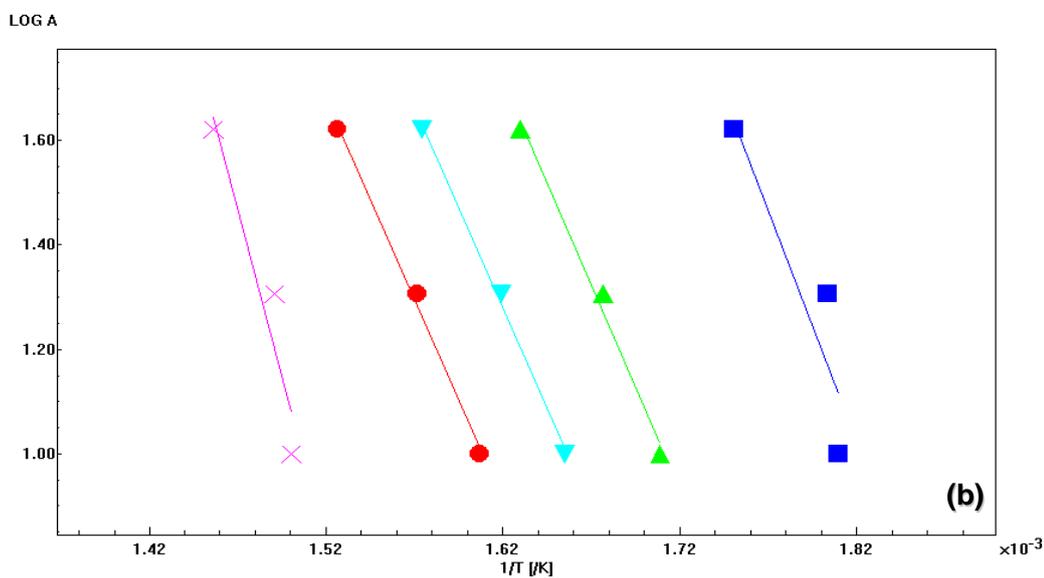
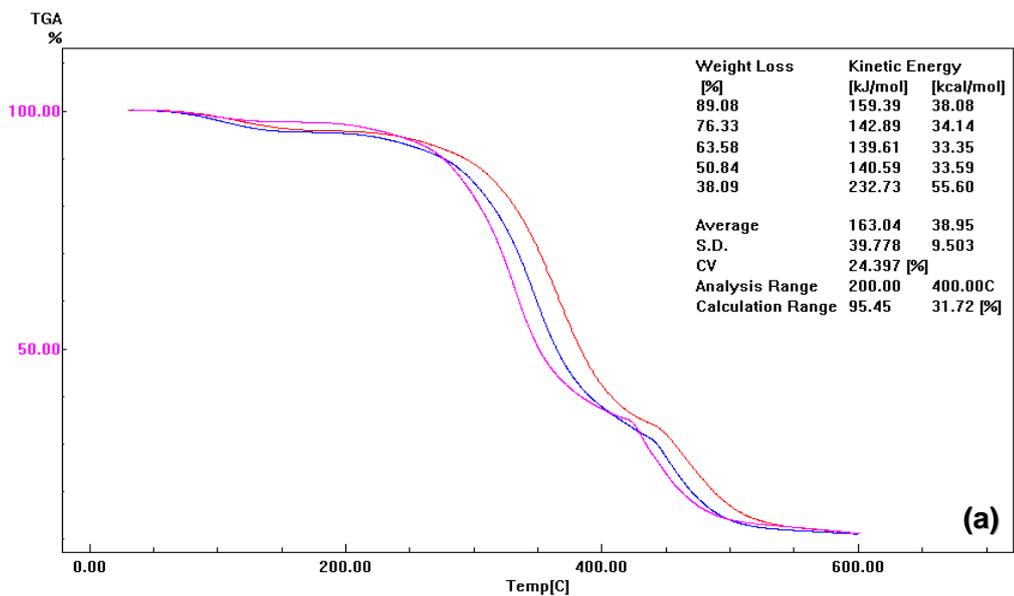


Figura A7. Curvas TG para filmes de PVA/AC (20%) nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico log β versus 1/T para GX (b) e o gráfico da função G(X) pelo tempo reduzido (c).

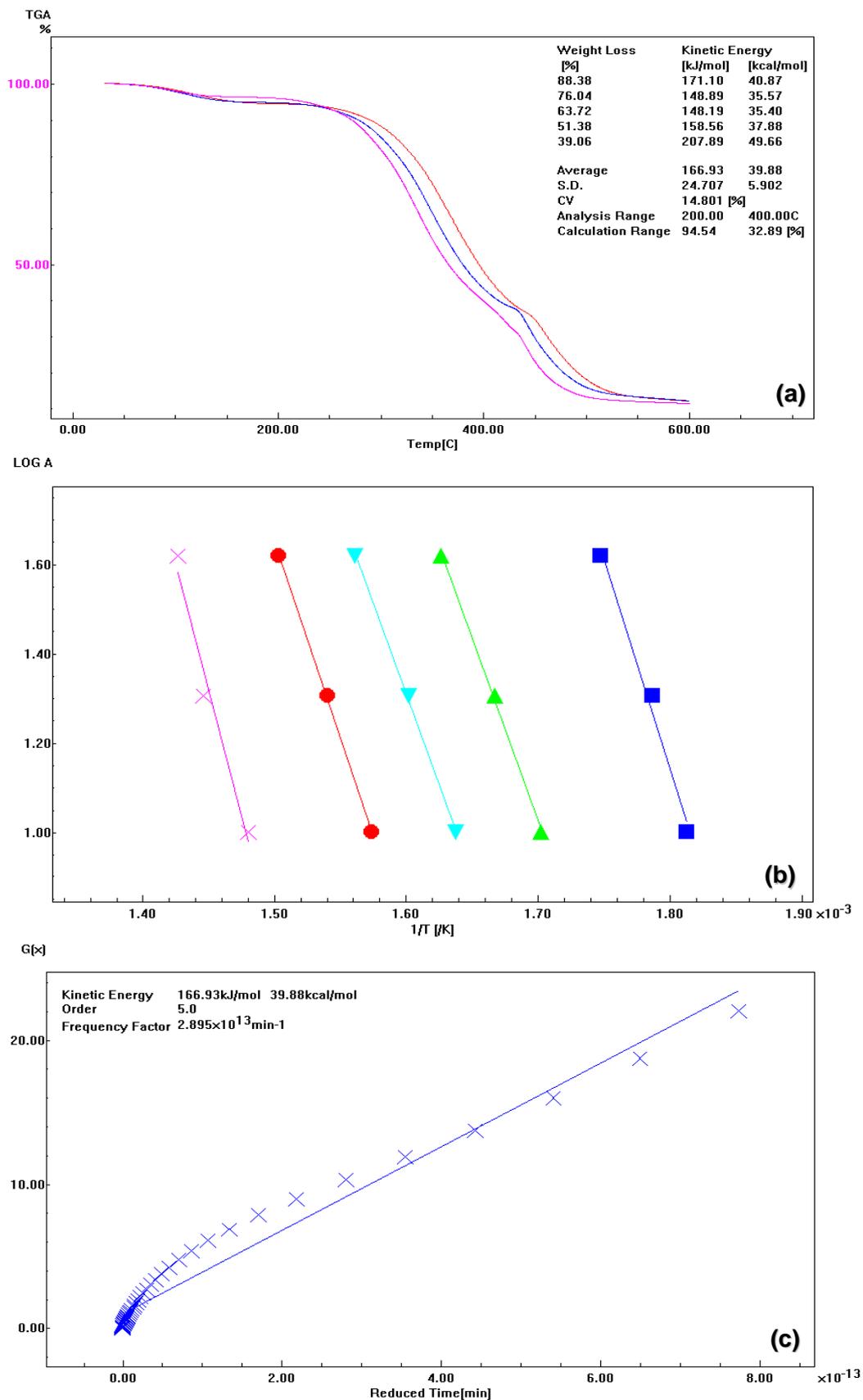


Figura A8. Curvas TG para filmes de PVA/AC (30%) nas diferentes taxas de aquecimento (10, 20 e 40°C/min) (a), gráfico log β versus $1/T$ para GX (b) e o gráfico da função G(X) pelo tempo reduzido (c).