



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**SABRINA DIAS RIBEIRO**

**OBTENÇÃO DO TRIACETATO DE CELULOSE A PARTIR DO BAGAÇO DE  
CANA-DE-AÇÚCAR PARA REVESTIMENTO DE MICROPARTÍCULAS DE  
GOMA GELANA E AVALIAÇÃO DO SEU PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN  
VITRO* E DA MUCOADESÃO *EX VIVO***

**Uberlândia**

**2016**

**SABRINA DIAS RIBEIRO**

**OBTENÇÃO DO TRIACETATO DE CELULOSE A PARTIR DO BAGAÇO DE  
CANA-DE-AÇÚCAR PARA REVESTIMENTO DE MICROPARTÍCULAS DE  
GOMA GELANA E AVALIAÇÃO DO SEU PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN  
VITRO* E DA MUCOADESÃO *EX VIVO***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Química.

Área de concentração: Físico-Química de Macromoléculas e Colóides

Orientador: Prof. Dr. Guimes Rodrigues Filho

**Uberlândia**

**2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

---

- R484o  
2016
- Ribeiro, Sabrina Dias, 1988-  
Obtenção de triacetato de celulose a partir do bagaço de cana-de-açúcar para revestimento de micropartículas de goma gelana e avaliação do seu perfil de liberação *in vitro* e da mucoadesão *ex vivo* / Sabrina Dias Ribeiro. - 2016.  
102 f. : il.
- Orientador: Guimes Rodrigues Filho.  
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Química.  
Inclui bibliografia.
1. Química - Teses. 2. Bagaço de cana - Teses. 3. Acetato de celulose - Teses. 4. Agentes antiinflamatórios - Teses. I. Rodrigues Filho, Guimes. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.



**Ata da defesa de TESE DE DOUTORADO junto ao Programa de Pós-Graduação em Química,  
do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia  
DEFESA DE TESE DE DOUTORADO EM QUÍMICA, NÚMERO 53/PPQUI.**

**DATA:** 22/07/2016

**DISCENTE:** Sabrina Dias Ribeiro

**MATRÍCULA:** 11223QMI006

**TÍTULO DO TRABALHO:** Filmes de triacetato de celulose obtidos a partir do bagaço de cana-de-açúcar: avaliação como revestimento e material mucoadesivo para sistemas de liberação controlada de fármacos.

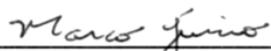
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:** Química

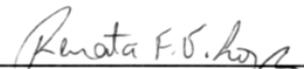
**LINHA DE PESQUISA:** Físico-Química de Macromoléculas e Coloides.

**PROJETO DE PESQUISA DE VINCULAÇÃO:** Agregação de valor a resíduos da biomassa vegetal.

Às doze horas e trinta minutos do dia vinte e dois de julho do ano dois mil e dezesseis, no Auditório Prof. Manuel Gonzalo Hernández Terrones, Bloco 5I, Campus Santa Mônica, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos Professores Doutores Marco Júnio Peres Filho, da Universidade Estadual de Goiás, Renata Fonseca Vianna Lopez, da Universidade De São Paulo, Renata Galvão de Lima e Anizio Marcio de Faria, da UFU e Guimes Rodrigues Filho, orientador(a) e presidente da mesa. Iniciando os trabalhos, o(a) presidente da mesa apresentou o(a) candidato(a) e a Banca Examinadora, agradeceu a presença do público e discorreu sobre as normas e critérios para a realização desta sessão, baseadas na Norma Regulamentar nº 03/2013/PPQUI. Em seguida, o(a) presidente da mesa concedeu a palavra ao(à) candidato(a) para a exposição do seu trabalho e, em sequência, aos examinadores, em ordem sucessiva, para arguir o(a) apresentador(a). A duração da apresentação e o tempo de arguição e resposta deram-se conforme as normas do Programa. Últimada a arguição, desenvolvida dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais e A aprovou o(a) candidata(o). Por sugestão da Banca Examinadora, o título do trabalho será Obtenção do triacetato de celulose a partir do bagaço de cana-de-açúcar para revestimento de micropartículas de baixa bilanca e aplicações do seu perfil de liberação in vitro e de mucoadesão ex vivo.

Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor. O competente diploma será expedido após cumprimento do estabelecido nas normas do Programa, legislação e regulamentação internas da UFU. As correções observadas pelos examinadores deverão ser realizadas no prazo máximo de 30 dias. Nada mais havendo a tratar, deu-se por encerrada a sessão às 17 horas e 10 minutos e lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pela Banca Examinadora.

  
Prof. Dr. Marco Júnio Peres Filho  
UEG

  
Profª Dra. Renata Fonseca Vianna Lopez  
USP

  
Profª Dra. Renata Galvão de Lima  
FACIP/UFU

  
Prof. Dr. Anizio Marcio de Faria FACIP/UFU

  
Professor(a) Orientador(a): Guimes Rodrigues Filho – IQUFU

Dedico este trabalho, com muito amor e carinho, a toda minha família, em especial aos meus pais Lourdes e Francisco, também a Dayanne, Fernando, Maria Fernanda e Lucílio, que me apoiam diariamente. O amor e a atenção de vocês foram e sempre serão essenciais na minha vida. Obrigada por toda confiança depositada.

## **Agradecimentos**

Primeiramente a Deus pela vida, pela minha família, por mais essa conquista, por me abençoar sempre, e por tudo que tem me proporcionado.

Aos meus pais, Lourdes e Francisco, pelo carinho, pelo incentivo, por todo o apoio, por sonhar comigo os meus sonhos e pela dedicação incondicional.

A minha irmã Dayanne, meu cunhado Fernando e meu Tio Lucílio, pelo incentivo e companhia diária.

A Maria Fernanda, minha sobrinha, que veio pra alegrar nossos dias, e consegue com apenas um sorriso inocente aliviar todo o cansaço e preocupação.

A toda minha família por sempre ter acreditado em mim e me apoiado na luta pela realização dos meus ideais, obrigada pela torcida e orgulho sempre demonstrado.

Ao Eduardo, pelo apoio, carinho e por ter deixado a reta final mais leve.

Ao Prof. Dr. Guimes Rodrigues Filho pela orientação e oportunidade de trabalho.

A Prof<sup>a</sup> Dra. Rosana Maria Nascimento de Assunção pelo apoio, pelas ricas discussões, contribuições e amizade.

Aos meus amigos do Grupo de Reciclagem de Polímeros e dos demais Laboratórios, por todo o companheirismo, por tantos momentos alegres juntos, pela convivência diária e pela contribuição na realização deste trabalho.

A Prof<sup>a</sup>. Dra. Carla da Silva Meireles, por toda amizade, atenção, risadas, ensinamentos, paciência e contribuição. Você foi essencial para a minha formação.

Aos meus amigos de longa data, que a amizade se faz presente sempre, e é essencial para as minhas conquistas.

Aos professores e técnicos do Instituto de Química por todo o apoio e companheirismo.

Aos colegas da FACIP, principalmente ao Dr. Nilson Roberto pelas contribuições.

Ao Departamento de Química e Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – Araraquara/SP e principalmente ao Dr. Hernane Barud.

A Faculdade de Engenharia Química pelo uso do Microscópio Eletrônico de Varredura e à Ms. Francielle Batista pelas análises de Microscopia Eletrônica de Varredura.

À Dra. Beatriz Stringhetti Ferreira Cury, Prof. Dr. Maria Palmira Daflon Gremião e todos os alunos da Faculdade de Farmácia da UNESP-Araraquara pela recepção e colaboração nos trabalhos realizados.

A CAPES pela bolsa de doutorado e pela disponibilização do Portal de Periódicos.

Ao CNPq pelo apoio financeiro através do “Projeto Casadinho” Convênio UFU/UFG/UFMS (620181/2006-0).

A FAPEMIG pelo projeto CEX- APQ-01128/13.

Ao Instituto de Química da UFU pelo uso de sua estrutura.

A FACIP-UFU pela flexibilidade de horário.

**Muito Obrigada!**

“Nada me perturbe.  
Nada me amedronte.  
Tudo passa.  
A paciência tudo alcança.  
A quem tem Deus nada falta.  
Só Deus basta.”

Santa Tereza D'ávila

**Publicação oriunda dessa tese:**

Cellulose triacetate mucoadhesive films, obtained from sugarcane bagasse: physico-chemical characterization and evaluation as promising coating material for the design of drug delivery systems, *Carbohydrate Polymers*, v. 152, p. 764-774, 2016.

## RESUMO

A via de administração oral é considerada a mais confortável, segura e com maior adaptação para os pacientes. Porém apresenta algumas desvantagens, como problemas de biodisponibilidade dos fármacos e efeitos colaterais no estômago. Algumas tecnologias são estudadas para amenizar e/ou solucionar tais problemas, como revestimento com filmes poliméricos, que são capazes de proteger a forma farmacêutica do ambiente ácido estomacal e atuar na liberação do princípio ativo, e sistemas mucoadesivos, que permitem que a forma farmacêutica permaneça um maior intervalo de tempo no intestino, aumentando a eficácia do fármaco. Filmes de triacetato de celulose (TAC) foram produzidos a partir da celulose extraída do bagaço de cana-de-açúcar. Os filmes foram preparados com diferentes morfologias (com e sem água, que atua como não solvente) e concentrações (3; 6,5 e 10%) de TAC e caracterizados a partir das técnicas Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Permeabilidade de Vapor de Água (PVA), Resistência à Perfuração (RP), Digestão Enzimática (DE) e Força Mucoadesiva (FM). As microscopias mostraram a formação de morfologias simétricas e assimétricas. Dados de PVA mostraram que filmes mais concentrados apresentam maiores valores de PVA, além disso, os assimétricos também apresentaram maiores valores quando comparados com os simétricos. Os resultados de resistência à perfuração mostraram que os filmes simétricos são mais resistentes que os assimétricos, filmes mais concentrados também apresentaram maiores valores de resistência, exceto para os filmes simétricos com 6,5 e 10 % que não possuíram diferença significativa. Todos os filmes apresentaram grande capacidade mucoadesiva independente da morfologia e concentração. A partir dos resultados de PVA e RP o filme simétrico com 6,5% de TAC apresentou melhor capacidade de barreira e resistência mecânica, portanto foi selecionado para servir como revestimento de partículas de goma gelana (GG) incorporadas com cetoprofeno (CET), o qual foi confirmado por MEV. O filme selecionado apresentou baixos valores de Índice de Intumescimento (Ii) e porcentagem de Dissolução (TD). As análises de TGA mostraram que o revestimento de TAC não influencia na estabilidade térmica das partículas e não há evidência de incompatibilidade entre TAC, GG e CET. As partículas de GG revestidas liberaram 100 % do CET em 24 h, enquanto as partículas sem revestimento liberaram a mesma quantidade em 4 h. Os resultados do presente trabalho evidenciam o potencial de TAC

no desenvolvimento de novos sistemas de liberação prolongada para administração pela via oral.

**Palavras-chaves:** Triacetato de Celulose, Bagaço de cana-de-açúcar, Revestimento com filme polimérico, Mucoadesão, Liberação Prolongada, Goma Gelana, Cetoprofeno.

## ABSTRACT

Oral route of administration is considered to be the most comfortable, safe and greater adaptation for patients. But, oral route presents some disadvantages such as drugs bioavailability and side effects on the stomach. Some technologies are studied to soften and/or resolve these problems, such as coating with polymeric films, which are able to protect the pharmaceutical form of the acid stomachic environment and to act in the drug release, and mucoadhesive systems, which allow the pharmaceutical form remains a greater time interval in the intestine, increasing the effectiveness of the drug. Cellulose triacetate (CTA) films were produced from cellulose extracted from sugar cane bagasse. The films were prepared with different morphologies (with and without water, acting as non-solvent) and concentrations (3, 6.5 and 10%) of CTA and characterized using scanning electron microscopy (SEM), water vapor permeability (WVP), puncture resistance (PR), enzymatic digestion (DE), and mucoadhesive force evaluation (MF). Microscopy showed the formation of symmetric and asymmetric morphologies. WVP data showed that more concentrated films have higher values for WVP; moreover, asymmetric films had higher values than symmetric films. PR measurements showed that symmetric membranes are more resistant than asymmetric ones. More concentrated films were also more puncture resistant, except for symmetric membranes with CTA concentrations of 6.5 and 10% that did not show significant differences. All of the films presented large mucoadhesive capacities independent of their morphology and CTA concentration. From the results of WVP and RP, a symmetric film with 6.5% CTA showed better ability and mechanical resistance, therefore, was selected to serve as coating of gellan gum (GG) particles incorporating ketoprofen (KET), which was confirmed by SEM. The selected film presented low values in measurements of the swelling index (SI) and in a dissolution test (DT). TGA analysis showed that the CTA coating does not influence the thermal stability of the particles and there is no incompatibility evidence between CTA, GG and KET. Coated particles released 100% of the ketoprofen in 24 h, while uncoated particles released the same amount in 4 h. The results of this study highlight the potential of CTA in the development of new controlled oral delivery systems.

**Keywords:** Cellulose Triacetate, Sugarcane Bagasse, Coating with polymeric film, Mucoadhesion, Extended Release, Gellan Gum, Ketoprofen.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> – Representação da estrutura do tetrassacarídeo da goma gelana.....	24
<b>Figura 2</b> – Esquema representativo da estrutura do monômero da celulose.....	26
<b>Figura 3</b> - Esquema representativo da estrutura química do acetato de celulose.....	27
<b>Figura 4</b> - Esquema representativo da reação de produção do triacetato de celulose.....	28
<b>Figura 5</b> - Representação da comparação gráfica das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem (a), onde A1, A2, A3 e A4 representam as doses administradas e sistema de liberação prolongada (b).....	32
<b>Quadro 1</b> - Resumo das teorias propostas para fundamentar o processo mucoadesivo.....	37
<b>Figura 6</b> - Representação das duas etapas do processo de mucoadesão.....	37
<b>Figura 7</b> - Representação da estrutura molecular do cetoprofeno.....	38
<b>Figura 8</b> - Fluxograma representativo do processo de deslignificação do bagaço.....	45
<b>Figura 9</b> - Fluxograma representativo da reação de acetilação homogênea.....	48
<b>Figura 10</b> - Representação fotográfica do Copo de Payne utilizado no experimento de PVA, (1) tampa, (2) anéis de borracha, (3) anel de metal, (4) recipiente onde é colocada a água.....	52
<b>Figura 11</b> - Representação fotográfica do sistema utilizado para o ensaio de perfuração dos filmes.....	54
<b>Figura 12</b> - Fotografia das etapas do experimento de mucoadesão, (A) etapa inicial onde o disco de mucina e o filme são acoplados no aparelho, (B) contato de 100 s entre a mucina e o filme e (C) fase onde ocorre a separação e é medida a força de destacamento.....	55

<b>Figura 13</b> Representação fotográfica do experimento de digestão enzimática, (A) período de incubação dos filmes na solução de pancreatina e (B) comparação entre duas amostras, a coloração mais escura indica maior digestão enzimática.....	56
<b>Figura 14</b> - Representação fotográfica do dissolutor onde os filmes foram fixados em suporte e as soluções foram adicionados.....	58
<b>Figura 15</b> - Representação fotográfica do sistema utilizado no teste de intumescimento dos filmes.....	59
<b>Figura 16</b> - Representação fotográfica do experimento de liberação <i>in vitro</i> do cetoprofeno, (A) dissolutor onde a liberação foi realizada e (B) é a cuba acoplada com o aparato onde as partículas foram colocadas para realização do teste.....	61
<b>Figura 17</b> - Representação fotográfica do bagaço deslignificado (A), bruto (B) e triacetato de celulose (C).....	65
<b>Figura 18</b> - Representação fotográfica do aspecto físico dos filmes produzidos, (A) filme simétrico e (B) assimétrico.....	66
<b>Figura 19</b> - Microscopias dos filmes simétricos com diferentes proporções de TAC, 1 (3 %), 2 (6,5 %) e 3 (10 %). Superfícies (aumento de 10000x) e fraturas (aumento de 5000x).....	67
<b>Figura 20</b> - Microscopias dos filmes assimétricos com diferentes proporções de TAC (4 (3 %), 5 (6,5 %) e 6 (10 %)), diclorometano e água. Superfícies (aumento de 10000x) e fraturas (aumento de 5000x).....	69
<b>Figura 21</b> - Representação das estruturas dos monômeros de carbopol (A) e carboximetilcelulose sódica (B).....	77

<b>Figura 22</b> - Representação gráfica do perfil de Intumescimento em meio ácido (1h) e básico (23h) do filme 2 (simétrico, 6,5 % de TAC) utilizado no revestimento.....	80
<b>Figura 23</b> - Microscopia das partículas sem e com revestimento, A e B, respectivamente, com ampliação de 80x. Ampliação de 500x das superfícies das partículas sem revestimento (C), e com revestimento (D).....	82
<b>Figura 24</b> - Curvas de TGA e DTA das partículas de goma gelana incorporadas com cetoprofeno com e sem revestimento.....	83
<b>Figura 25</b> - Perfil de liberação <i>in vitro</i> do cetoprofeno a partir de partículas de goma gelana sem (A) e com (B) revestimento de TAC.....	85
<b>Figura 26</b> - Gráficos obtidos a partir das equações de modelos usados para explicar o mecanismo da liberação do cetoprofeno a partir das partículas de goma gelana revestidas com TAC, (A) Higuchi, (B) Hixson-Crowell, (C) Korsmeyer-Peppas e (D) Weibull.....	88

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Composição das formulações utilizadas na preparação dos filmes.....	51
<b>Tabela 2</b> - Valores de PVA e da espessura dos filmes produzidos.....	71
<b>Tabela 3</b> - Valores de $p$ obtidos a partir das comparações múltiplas entre as variáveis da permeabilidade de vapor de água dos filmes.....	71
<b>Tabela 4</b> - Valores de $p$ obtidos a partir das comparações múltiplas entre as variáveis em relação à espessura.....	72
<b>Tabela 5</b> - Valores da resistência à perfuração e alongamento na ruptura dos filmes de TAC em diferentes concentrações (n=3).....	70
<b>Tabela 6</b> - Performance mucoadesiva dos filmes (n=3).....	76
<b>Tabela 7</b> - Porcentagem de TAC digerido após a incubação (n=3).....	78
<b>Tabela 8</b> – Valores de $r^2$ obtidos a partir da regressão linear das curvas da Figura 26.....	89

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- A** – área de filme polimérico exposto durante o ensaio
- a** - parâmetro de escala relacionado com tempo decorrido de ensaio
- FM** - Força Mucoadesiva
- AINE** - anti-inflamatório não esteroideal
- ANOVA** - Análise de variância
- AP** – Alongamento durante a perfuração
- b** - parâmetro utilizado para a identificação do perfil de liberação
- CET** - cetoprofeno
- CONAB** - Companhia Nacional de Abastecimento
- GS** – Grau de Substituição
- d** - Deslocamento do dispositivo do ponto de contato até a ruptura do filme
- DE** - Digestão Enzimática
- DTA** – Análise Térmica Diferencial
- EQ** - Equação
- F** - Força requerida para a ruptura do filme
- FEQ-UFU** - Faculdade de Engenharia Química da Universidade Federal de Uberlândia
- GG** – Goma Gelana
- GRP-UFU** - Grupo de Reciclagem de Polímeros da Universidade Federal de Uberlândia
- Ii** - Índice de Intumescimento
- J** – Fluxo de vapor de água
- L** - Espessura da membrana
- MEV** - Microscopia Eletrônica de Varredura
- n** - expoente de liberação para a liberação do fármaco
- P** – Permeabilidade
- PVA** - Permeabilidade de Vapor de Água
- pH** - *potencial hidrogeniônico*
- Q** – Quantidade de fármaco liberado
- r** - Raio do filme exposto no orifício da placa

**$r^2$**  - Coeficiente de determinação

**RP** - Resistência à Perfuração

**SLP** - Sistema de Liberação Prolongada

**t** – Tempo

**TAC** – Triacetato de Celulose

**TGA** - Análise Termogravimétrica

**TGI** - Trato gastrointestinal

**UV-Visível** – Ultravioleta – visível

**$\Delta m/\Delta t$**  - Coeficiente angular do gráfico de variação de massa em função do tempo

**$\Delta P_v(T)$**  - Diferença de pressão de vapor em uma dada temperatura

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	23
2.1 Aplicação dos polímeros no setor farmacêutico.....	24
2.2 Goma Gelana.....	24
2.3 Celulose e derivados celulósicos.....	25
2.4 Acetato de Celulose.....	27
2.5 Filmes Poliméricos.....	30
2.6 Sistemas de Liberação de Fármacos.....	31
2.6.1 Liberação Imediata (Convencional).....	32
2.6.2 Liberação Prolongada.....	32
2.7 Revestimento a partir de filme polimérico para sistemas multiparticulados.....	33
2.8 Sistemas Mucoadesivos.....	35
2.9 Cetoprofeno.....	38
2.10 Aproveitamento de resíduos agroindustriais.....	39
3 OBJETIVOS.....	42
4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	44
4.1 Obtenção e Caracterização da matéria-prima.....	45
4.2 Deslignificação do bagaço de cana-de-açúcar.....	45
4.3 Caracterização do bagaço deslignificado.....	46
4.3.1 Lignina Klason.....	46
4.3.2 Obtenção da Holocelulose.....	46
4.3.3 Obtenção da Hemicelulose A, B e Celulose.....	47
4.4 Produção do Triacetato de Celulose.....	48
4.5 Caracterização do Acetato de Celulose.....	48
4.5.1 Determinação do Grau de Substituição.....	48
4.5.2 Determinação da Massa Molar Média Viscosimétrica.....	49
4.6 Produção dos Filmes.....	51
4.7 Microscopia Eletrônica de Varredura.....	51

4.8 Permeabilidade de Vapor de Água.....	52
4.9 Propriedades Mecânicas dos Filmes.....	53
4.10 Avaliação da Força Mucoadesiva dos Filmes.....	55
4.11 Digestão Enzimática.....	56
4.12 Escolha do Filme para Revestimento.....	56
4.13 Teste de Dissolução.....	57
4.14 Perfil de Intumescimento.....	58
4.15 Revestimento das Micropartículas de Goma Gelana com Triacetato de Celulose.....	59
4.16 Análise Termogravimétrica.....	60
4.17 Teste de Mucoadesão <i>ex vivo</i> .....	60
4.18 Estudo <i>in vitro</i> da Liberação do Cetoprofeno.....	60
4.19 Estudo da Cinética de Liberação do Cetoprofeno.....	62
4.20 Análise Estatística.....	63
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	64
5.1 Caracterização do Bagaço de cana-de-açúcar e TAC.....	65
5.2 MEV.....	65
5.3 PVA e espessura.....	70
5.4 Propriedades Mecânicas.....	73
5.5 Avaliação da Força Mucoadesiva.....	75
5.6 Digestão Enzimática.....	78
5.7 Teste de Dissolução e Índice de Intumescimento.....	79
5.8 Revestimento das Partículas de Gelana.....	81
5.9 Análise Térmica.....	83
5.10 Liberação <i>in vitro</i> do cetoprofeno a partir das partículas de goma gelana revestidas com TAC.....	85
5.11 Análise dos Mecanismos de Liberação de Fármaco.....	87
6 CONCLUSÕES.....	91
REFERÊNCIAS .....	92

## **INTRODUÇÃO**

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um interesse crescente no uso eficiente de diversos resíduos agroindustriais. Vários processos são desenvolvidos utilizando-se destes materiais como substratos para a produção de produtos com valor agregado. O uso de resíduos agrícolas, além de ser economicamente viável, ajuda a resolver os problemas ambientais decorrentes do seu acúmulo na natureza (ALEXANDRINO et al., 2007).

Entre os diversos resíduos agroindustriais gerados no Brasil, destaca-se o bagaço de cana-de-açúcar, que é oriundo da atividade sucroalcooleira, a qual está em ascensão há anos, principalmente pela introdução dos veículos *flex* no mercado brasileiro (CONAB, 2008).

Apesar de uma parte do bagaço ser reaproveitado pela própria usina na geração de energia (GURGEL, 2007), faz-se necessário o surgimento de novas alternativas para o reaproveitamento do resíduo, visto o crescimento da produção de cana-de-açúcar. Há vários trabalhos na literatura que relatam o reaproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar (CERQUEIRA et al., 2006; 2007; 2009, PANDEY et al., 2000, PEREIRA et al., 2011, SHAIKH et. al., 2009, VIEIRA et al., 2007, RODRIGUES FILHO et al., 2007; 2008; 2009; 2011; 2016).

Uma alternativa para o reuso do bagaço é a obtenção da celulose e posterior produção de derivados, como o acetato de celulose (CERQUEIRA et al, 2009), o qual pode ser aplicado em várias áreas, tais como, produção de fibras, plásticos, revestimentos resistentes a solventes, membranas para processos de separação e sistemas de liberação modificada de fármacos (FISCHER, et al, 2008).

Sistema de Liberação Prolongada (SLP) de fármacos possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional (FARMACOPÉIA, 2010). Isso é relevante pois pode reduzir a ocorrência de efeitos colaterais e, conseqüentemente, proporcionar maior conforto ao paciente durante o tratamento.

A melhoria no desenvolvimento dos SLPs depende da seleção de um material apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, manter a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo (LOPES et al., 2005).

A administração oral de medicamentos é considerada a preferida dos pacientes, devido a grande adaptação ao tratamento. Porém, essa via traz alguns problemas, tais como liberação prematura do fármaco, dependência das características fisiológicas do trato gastrointestinal (TGI) e efeitos colaterais no estômago (VARUM et al., 2008).

Sistemas de liberação de fármacos são desenvolvidos para amenizar ou solucionar tais problemas, como os mucoadesivos e as formas farmacêuticas revestidas. O sistema mucoadesivo permite maior permanência da forma farmacêutica no local de liberação do fármaco (VARUM et al., 2008). Já o revestimento além de poder atuar na estética e no sabor das formas, pode também agir como barreira, impedindo a liberação precoce, dificultando o contato do princípio ativo com a mucosa gástrica e reduzindo assim possíveis efeitos colaterais, influenciando assim o mecanismo da liberação do fármaco (VILLANOVA et al., 2010).

Boni et al. (2016) estudaram a liberação do cetoprofeno, um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) com propriedades analgésicas e antipiréticas, sendo muito utilizado no tratamento de dores e artrites (PREZOTTI, 2013). Neste estudo o fármaco foi liberado a partir de micropartículas de goma gelana, produzidas através da técnica geleificação ionotrópica. Os resultados mostraram que em 4 horas de experimento 100 % do fármaco incorporado é liberado.

Rodrigues Filho et al. (2011, 2016) estudaram a liberação da doxiciclina e do paracetamol, respectivamente, a partir de filmes de triacetato de celulose (TAC), obtido da celulose extraída do bagaço de cana-de-açúcar. Os resultados de ambos os trabalhos indicaram que a morfologia dos filmes influenciou na cinética de liberação dos fármacos, além de mostrar o potencial de um resíduo agroindustrial para aplicação no setor farmacêutico.

O presente trabalho tem o objetivo de avaliar o desempenho de filmes de TAC, obtido do bagaço de cana-de-açúcar, como revestimento e mucoadesivo. Partículas de goma gelana serão revestidas com filmes de TAC a fim de prolongar a liberação do CET, aumentando seu tempo de permanência no meio.

## **REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Aplicação dos polímeros no setor farmacêutico

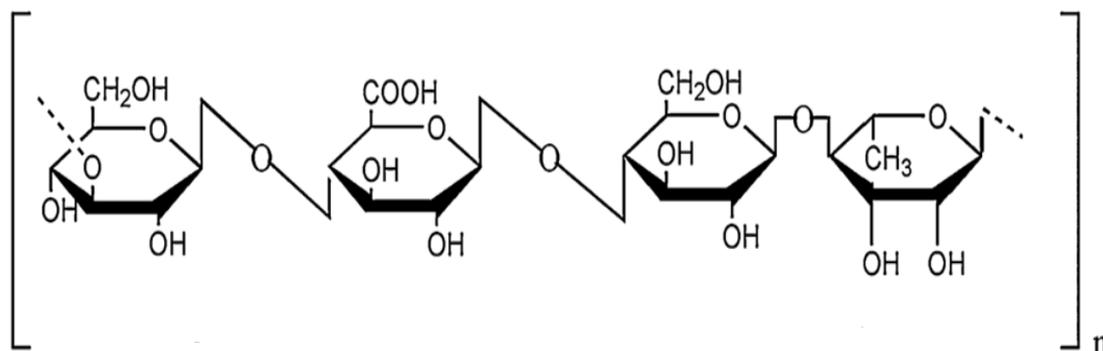
Os polímeros fazem parte do nosso cotidiano e representam uma das classes de materiais mais versáteis que existem, apresentando inúmeras aplicações, entre as quais, no setor farmacêutico. Polímeros podem ser usados como excipientes em preparações convencionais de medicamentos. Auxiliam na preparação; fornecem estabilidade física, química e microbiológica ao produto; melhoram a disponibilidade do ativo no organismo; garantem a aceitabilidade do paciente. Além disso, podem influenciar a cinética de liberação do princípio ativo (VILLANOVA et al. 2010).

Entre os polímeros mais usados no setor farmacêutico, destacam-se os derivados celulósicos, goma gelana, polímeros derivados do ácido acrílico, quitosana, polímeros derivados do ácido metacrílico, poli(álcool vinílico). (VILLANOVA et al. 2010).

### 2.2 Goma Gelana

A goma gelana é um polissacarídeo hidrofílico, linear e aniônico obtido através do processo de fermentação aeróbica pela bactéria *Sphingomonas elodea*. A goma possui um esqueleto linear (Figura 1) de unidades repetidas dos monossacarídeos 1,3  $\beta$ -D-glicose, 1,4  $\beta$ -D-ácido glucurônico, 1,4  $\beta$ -D-glicose, 1,4  $\alpha$ -L-ramnose. Glicose, ácido glucurônico e ramnose estão presentes em relação molar 2:1:1 (DOLAN et al., 2016, OSMALEK et al., 2014, SONJE; MAHAJAN, 2016).

**Figura 1** – Representação da estrutura do tetrassacarídeo da goma gelana.



Fonte: Prajapati et al. (2013).

A GG pode apresentar-se em duas formas moleculares diferentes. Na forma nativa, a qual possui dois grupos acilas, o acetil e o gliceril. Através de uma hidrólise alcalina é possível retirar os substituintes e formar a gelana desacetilada. Ambas as formas são capazes de formar géis na presença de cátions. O processo é dependente da temperatura. Os géis produzidos a partir da gelana nativa são flexíveis e macios, já os formados a partir da desacetilada são rígidos e quebradiços (OSMALEK et al., 2014, PRAJAPATI et al., 2013). A forma comercial da GG é a desacetilada, portanto, emprega-se simplesmente o termo goma gelana para referir-se a ela, enquanto a goma com alto nível de acila é chamada de goma nativa (CORONATO, 2010, PREZOTTI, 2013).

Devido suas propriedades como biodegradabilidade, comportamento não tóxico, capacidade de formar gel, bioadesividade, biocompatibilidade e ampla disponibilidade, várias aplicações de uso da GG são citadas na literatura (SONJE; MAHAJAN, 2016). Dolan (2016), Prajapati (2013) e seus colaboradores citam seu uso na indústria alimentícia (doces, geléia), no setor de cosmético (xampu, loção), cuidado pessoal (creme dental) e no setor farmacêutico.

Osmalek e colaboradores (2014) apontam algumas aplicações da goma gelana, tais como agente desintegrante de formas farmacêuticas sólidas, atuando diretamente na cinética de liberação do fármaco, ambas as aplicações são baseadas na sua capacidade de intumescer e na sua concentração. Também pode ser utilizada para formação de microcápsulas a partir da técnica de geleificação ionotrópica; usada para formulações líquidas adequadas para uso pediátrico; tratamento contra obesidade, pois seu gel provoca a sensação de saciedade; colírios e formulações nasais. Além disso, a goma gelana também pode ser aplicada na reconstrução de cartilagem, implante dental e tratamento de artrite (OSMALEK et al., 2014).

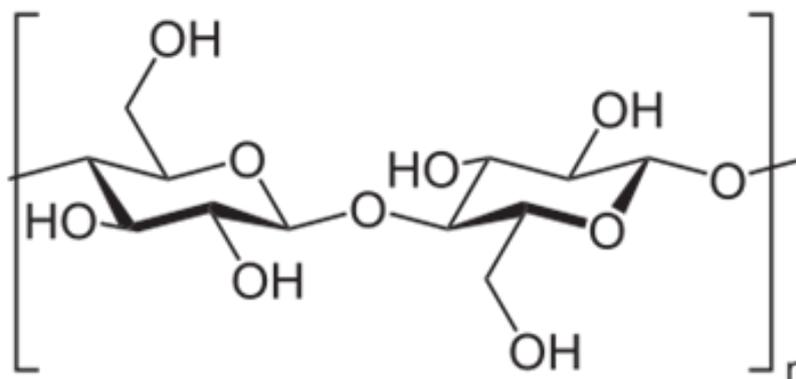
### **2.3 Celulose e derivados celulósicos**

A celulose constitui a fonte polimérica renovável mais abundante do planeta, sendo ainda a maior constituinte das plantas e árvores. É um homopolímero caracterizado pela sua biodegradabilidade e ampla capacidade de modificação química (KLEMM et al., 2005).

A celulose é um homopolímero linear, formado por unidades do monossacarídeo  $\beta$ -D-glicose (Figura 2), que se ligam entre si através dos carbonos 1 e 4, são as ligações  $\beta$ -(1-4)-glicosídicas (KLEMM et al., 2005).

Na formação da molécula da celulose, acontecem reações sucessivas entre hidroxilas do carbono 1 de  $\beta$ -D-glicoses, com hidroxilas do carbono 4 de outras  $\beta$ -D-glicoses, dando origem a um polímero formado exclusivamente por unidades de glicose (KLEMM et al., 2005).

**Figura 2** - Esquema representativo da estrutura do monômero da celulose.



Fonte: A autora com adaptação de Klemm et al., 2005.

Na molécula de celulose, cada unidade de glicose possui três grupos hidroxilas livres, ligados aos carbonos 2, 3 e 6. As moléculas de celulose tendem a formar ligações de hidrogênio intra e intermoleculares, as quais exercem influência nas suas propriedades físico-químicas. As intramoleculares são responsáveis pela rigidez das cadeias unitárias e as intermoleculares pela formação da fibra vegetal, ou seja, as moléculas de celulose se alinham, formando microfibrilas, as quais formam as fibrilas que, por sua vez, se ordenam para formar sucessivas paredes celulares da fibra (D'ALMEIDA, 1988).

A estrutura físico-química também influencia na reatividade e solubilidade da celulose, os grupos hidroxilas podem reagir com agentes de adição, substituição e oxidação. Em relação a solubilidade, a fração de grupos hidroxilas disponível para interagir com a água é limitada, a ponto de tornar a celulose insolúvel nesse meio (KLEMM et al., 2005).

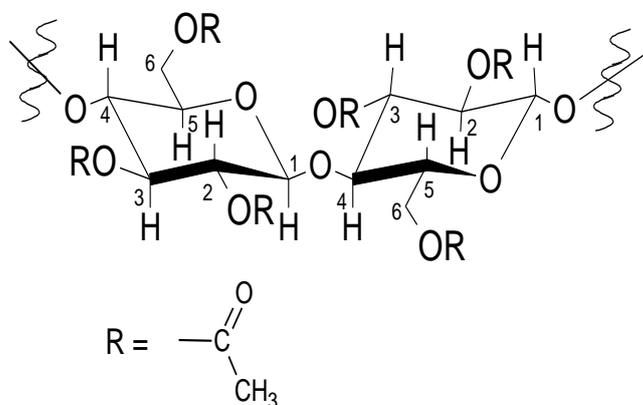
Dentre as possíveis reações com a celulose, destaca-se a de substituição, que ocorre nos grupos hidroxilas, formando derivados celulósicos. Estes produtos contém

uma proporção de grupos hidroxilas não modificados, pois a presença de regiões amorfas e cristalinas, na celulose, leva a produtos de reação não uniformes. As propriedades dos derivados variam não apenas com a proporção destes, mas também com a distribuição dos substituintes, a qual é governada pela acessibilidade. Apenas os grupos hidroxilas que podem ser alcançados pelo reagente poderão reagir (D'ALMEIDA, 1988). Dentre os derivados de celulose, citam-se: nitrato de celulose, sulfato de celulose, carboximetilcelulose, butirato de celulose, acetato de celulose, hidroximetilcelulose, etilcelulose, hidroxietilcelulose..

## 2.4 Acetato de Celulose

O acetato de celulose é um dos derivados mais importante da celulose, é amplamente utilizado na produção de fibras, plásticos, revestimentos resistentes a solventes, membranas para processos de separação e sistemas de liberação de fármacos, entre outros (FISCHER, et al., 2008). Sua estrutura é observada na Figura 3.

**Figura 3** – Esquema representativo da estrutura química do acetato de celulose.

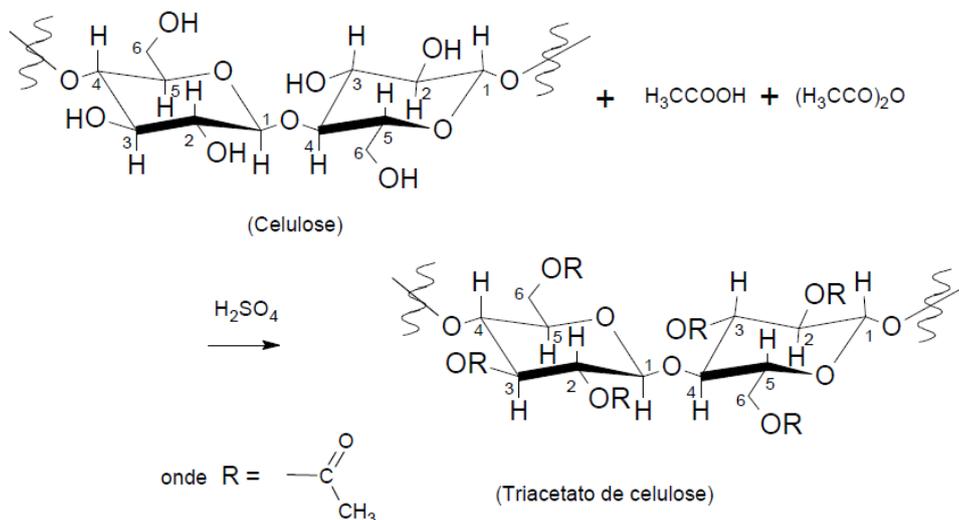


Fonte: CRUZ, 2010.

O acetato é produzido pela esterificação dos grupos hidroxila das unidades de glicose com grupos acetila. Uma vez que cada unidade de glicose contém três grupos hidroxilas livres, ligados aos carbonos 2, 3 e 6, pode se obter materiais com diferentes graus de substituição, GS (número médio de grupos hidroxila substituídas por grupos acetila por unidade de glicose da celulose). O GS pode variar de zero, para a celulose, até três para um triacetato (PULEO et al., 1989).

O acetato de celulose pode ser obtido a partir de uma reação de acetilação da celulose, pelos métodos homogêneo ou heterogêneo. Ambos os métodos caracterizam-se pela reação da celulose com uma mistura de ácido acético e anidrido acético, na presença de ácido sulfúrico ou perclórico como catalisador. A principal diferença entre os dois métodos é que, na acetilação heterogênea, utiliza-se um agente não inchante, como o tolueno, que mantém a estrutura fibrosa da celulose. Na acetilação homogênea não se utiliza este agente e, então a celulose é solubilizada no meio reacional, o que causa mudanças na morfologia das fibras de celulose (SASSI; CHANZY, 1995). A Figura 4 mostra o esquema da reação de acetilação da celulose.

**Figura 4** - Esquema representativo da reação de produção do triacetato de celulose.



Fonte: CRUZ, 2010.

Sassi e Shanzzy (1995) propuseram que na acetilação homogênea, quando as cadeias de celulose tornam-se suficientemente acetiladas, desprendem-se do cristal tornando-se solúveis no meio reacional. Em consequência o cristal torna-se quebradiço e isso pode ser identificado por uma série de cortes de onde foram retiradas as cadeias acetiladas. No caso da reação heterogênea, o agente não inchante evita que as cadeias se desprendam dos microcristais, mesmo depois de acetiladas, ou seja, a acetilação ocorre apenas nas cadeias localizadas na superfície das fibras de celulose.

O acetato de celulose já é aplicado comercialmente no setor farmacêutico, por exemplo, como agente de revestimento para liberação convencional e modificada de

fármacos e membranas impermeáveis em sistemas osmóticos (OROS®). Esse sistema é utilizado na preparação dos comprimidos Adalat® OROS, empregados no tratamento da hipertensão. Nesta tecnologia, uma membrana semipermeável permite a entrada do meio de dissolução na forma farmacêutica que contém polímeros que intumescem. A pressão interna é aumentada mediante expansão dos polímeros hidrofílicos, forçando a saída do fármaco através de um orifício feito a *laser* (VILLANOVA et al. 2010, PEZZINI et al., 2007).

Na literatura há vários trabalhos relacionados a aplicação do acetato de celulose no setor farmacêutico. Thombre et al. (1999) estudaram a performance de membranas assimétricas de acetato de celulose utilizadas em sistemas de bomba osmótica. Os resultados mostram que membranas assimétricas apresentaram maior permeabilidade do fármaco, devido sua estrutura porosa.

Meier et al. (2004) estudaram a permeação do paracetamol em membranas de acetato de celulose com morfologias diferentes. Utilizaram água como não solvente e poli (caprolactona triol) como plastificante. Os resultados indicam que a combinação de diferentes quantidades de plastificante e do agente formador de poros é uma estratégia viável para modular o perfil de permeação de agentes ativos. Estruturas mais porosas apresentaram maior permeabilidade de fármaco

Bhargava et al. (2007) realizaram estudos com membranas assimétricas de acetato de celulose. Avaliaram a influência da concentração do polímero, da glicerina, usada como agente formador de poros, e da temperatura do banho de coagulação, na liberação do fármaco propranolol. Novamente a presença de poros aumentou a quantidade de fármaco liberado, uma estrutura porosa facilita a permeação das moléculas de fármaco entre as cadeias poliméricas.

Ma e McHugh (2007) estudaram a liberação do naproxeno a partir de filmes de acetato de celulose. Durante os experimentos, o fármaco foi incorporado nos filmes com diferentes morfologias, e verificou que membranas densas foram capazes de prolongar a liberação do fármaco por um maior intervalo de tempo.

Kajjari et al. (2014) produziram micropartículas de triacetato de celulose e cera de abelha. Utilizou-se o método de emulsão água/óleo, seguida da evaporação de solvente. Estudou-se a liberação do fármaco nateniglida, o qual teve 87 % incorporado,

durante o processo de encapsulação. Os resultados mostraram que ao aumentar a quantidade de cera de abelha na formulação da microesfera, maior é a capacidade de prolongar a liberação do fármaco, a presença da cera permite que o fármaco fique no interior das micropartículas, e não na superfície como visto nas partículas de triacetato de celulose puro.

Ruggiero et al. (2015) produziram filmes de acetato de celulose comercial contendo o fármaco tetraciclina. Os resultados mostraram que durante as primeiras 8 horas de experimento, houve um aumento na quantidade de tetraciclina liberada, provavelmente devido a presença do fármaco na superfície do filme. A partir desse momento, a liberação permaneceu constante até 96 horas, esse resultado é justificado pela estrutura densa dos filmes, que dificulta a permeação das moléculas de tetraciclina do interior do filme para o meio de dissolução.

## **2.5 Filmes Poliméricos**

Uma das aplicações do acetato de celulose é a produção de membranas/filmes (ZHUO et al., 2016). Há poucos trabalhos na literatura que diferenciam os termos filmes e membranas, frequentemente, são usados como sinônimos. Minassian-Saraga et al. (1994) definem filme como um termo genérico referente a qualquer matéria condensada em uma dimensão. Para Koros et al. (1996) membrana é uma estrutura com dimensões laterais muito maiores que sua espessura, através da qual a transferência de massa pode ocorrer sob uma grande variedade de forças motrizes. Em outros trabalhos na literatura o termo membrana é relacionado a processos de separação (IDRIS; YET, 2006, JOSHI; RAO, 1984, KANIS et al., 2005, KASTELAN-KUNST et al., 1996, LONSDALE, 1982, MEIRELES et al., 2010, SOUZA et al., 2015, YILMAZ; McHUGH, 1986) e filmes referentes a revestimento (KABLITZ; URBANETZ, 2007, FELTON, 2013, SIEPMANN; SIEPMANN, 2013, MARONI et al. 2013). Portanto, neste trabalho, o termo usado será filme.

Filmes podem ser classificados como simétricos, os quais podem ser densos ou possuírem poros de tamanhos uniformes ao longo do corte transversal ou poros cilíndricos que atravessam toda a espessura do filme. Já os assimétricos podem apresentar um gradiente de porosidade ao longo da estrutura ou ainda possuir uma

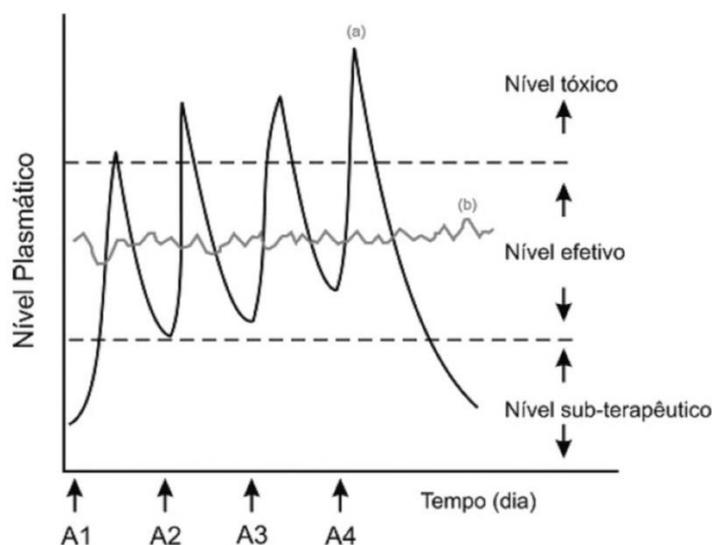
camada superior fina, densa ou com poros muito pequenos (HABERT et al., 2006, MINASSIAN-SARAGA et al. 1994).

Os filmes simétricos podem ser formados a partir do espalhamento de uma solução polimérica, seguido da evaporação da mesma. Já os assimétricos são produzidos principalmente pelo método de inversão de fases. Nesse processo, um polímero é dissolvido em um solvente adequado e a solução é espalhada formando um filme de espessura uniforme. A inversão se inicia pela desestabilização da solução por indução de supersaturação, pela adição de outro componente, um não solvente para o polímero, ou pela mudança de temperatura do sistema. A mistura torna-se termodinamicamente instável dando origem a duas fases líquidas, uma rica e uma pobre em polímero. Na formação do filme, a fase rica em polímero dá origem à estrutura do filme enquanto a fase pobre dá origem aos poros. A desestabilização pode ocorrer de também por outros métodos, tais como, imersão em banho de coagulação, evaporação-imersão, precipitação térmica, precipitação induzida por vapor de não solvente (HABERT et al., 2006).

## **2.6 Sistemas de Liberação de Fármacos**

O sistema de liberação de um medicamento desempenha um papel fundamental no efeito farmacológico do fármaco, pois influencia na velocidade de liberação, local e duração da ação do fármaco e efeitos colaterais. Um bom sistema de liberação deve garantir que a substância ativa permaneça no local de ação o tempo suficiente para alcançar o efeito desejado. Todo fármaco possui sua faixa de concentração terapêutica, ou seja, o princípio ativo somente terá efeito quando sua quantidade no local de ação estiver dentro desse intervalo. Concentrações abaixo dessa faixa são consideradas sub-terapêuticas, onde o fármaco não desempenha sua função, e valores acima da faixa de concentração terapêutica são considerados tóxicos, ocasionando efeitos colaterais (PERRIE; RADES, 2012). A faixa de concentração terapêutica, os níveis sub-terapêutico e tóxico são mostrados na Figura 5.

**Figura 5** – Representação da comparação gráfica das variações de concentração de fármacos administrados por métodos convencionais de multidosagem (a), onde A1, A2, A3 e A4 representam as doses administradas e sistema de liberação prolongada (b).



Fonte: Lyra et al. 2007.

### 2.6.1 Liberação Imediata (Convencional)

Liberação a partir de formas farmacêuticas que não são modificadas intencionalmente por um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação (FARMACOPÉIA, 2010). Nessa liberação a forma farmacêutica pouco interfere na liberação do fármaco, tendo função principal de veículo mecânico (AMARAL, 1997). São muito usados na terapêutica, sendo disponíveis comercialmente. Há vários anos (AULTON, 2005). Formas farmacêuticas de liberação imediata são desenvolvidas para liberar o fármaco rapidamente após a administração (PEZZINI et al. 2007). Portanto, em alguns sistemas, para manter a concentração do princípio ativo na faixa terapêutica administrações sucessivas são necessárias, o que pode atingir o nível tóxico, ocasionando efeitos colaterais.

### 2.6.2 Liberação Prolongada

Sistema de Liberação Prolongada (SLP) de formas farmacêuticas possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento

apresentado na forma de liberação convencional (FARMACOPÉIA, 2010). A Figura 5 mostra uma comparação gráfica entre a liberação prolongada e convencional em relação ao número de doses e nível plasmático do princípio ativo.

Com a liberação prolongada, alterações cíclicas na concentração plasmática são eliminadas e o tempo de permanência do fármaco no organismo é aumentado. Conseqüentemente, esse sistema permite manter o nível terapêutico com baixa oscilação; impedir efeitos colaterais locais e sistêmicos; reduzir a toxicidade, resultando em maior segurança na utilização de fármacos de elevada potência e maior facilidade de adesão ao paciente (VILLANOVA et al., 2010 e LYRA et al., 2007).

O SLP pode ser administrado por diferentes vias. A via oral se destaca por ser uma forma simples, segura e confortável (LIU et al., 2003, VARUM et al., 2008, LOPES et al., 2016, MU et al., 2013, VARUM et al., 2013). Juntamente com a via oral, a liberação prolongada cólon específica tem grande importância no setor farmacêutico.

O intestino grosso (cólon) apresenta vantagens quando comparado ao estômago e o intestino delgado, como pH neutro e menor atividade enzimática, possibilitando maior integridade do princípio ativo. Na liberação cólon específica, a forma farmacêutica atravessa o trato gastrointestinal (TGI) e chega ao cólon, só a partir desse momento ocorre a liberação e absorção do princípio ativo (FREIRE et al., 2006, SWARBRICK; BOYLAN, 2001). Portanto, para um material ser utilizado nesses sistemas, espera-se que o mesmo apresente resistência à degradação ácida e enzimática, ou seja, que ofereça proteção ao fármaco no percurso do TGI, possibilitando sua liberação apenas após atingir o cólon (FREIRE et al., 2006).

Algumas estratégias são estudadas para aprimorar SLP cólon específica, destacando-se o revestimento com filme polimérico e sistemas mucoadesivos.

## **2.7 Revestimento a partir de filme polimérico para sistemas multiparticulados**

Apesar da administração oral de fármacos ser considerada uma das vias com maior facilidade na adesão por parte dos pacientes, a produção de medicamentos para essa via enfrenta algumas dificuldades (LOPES et al., 2016, MU et al., 2013, VARUM et al., 2013). Alguns fármacos podem ser absorvidos prematuramente no estômago, que

em algumas situações, causam efeitos colaterais. Outros princípios ativos não conseguem permanecer na faixa terapêutica por muito tempo e conseqüentemente não atingem o efeito desejado.

O revestimento com filme polimérico tem sido desenvolvido para amenizar e/ou resolver tais problemas. É uma importante ferramenta tecnológica, largamente utilizada na fabricação de formas farmacêuticas sólidas, devido a várias razões. Pode proteger o fármaco contra fatores ambientais como umidade, luz, gases, mascaramento de odor ou sabor e melhoria da resistência mecânica. Revestimento polimérico pode ser utilizado para controlar e/ou modificar a liberação de fármacos em novos sistemas de liberação modificada (BUNHAK et al., 2007, KNOP; KLEINEBUDDE, 2013, PREZOTTI et al., 2012, MENEGUIN et al., 2014, MARONI et al., 2013).

Além disso, formas farmacêuticas revestidas podem ser capazes de resistir, sem possíveis alterações, à ação das enzimas digestivas do suco gástrico. Além de diminuir a ocorrência de efeitos colaterais na mucosa estomacal como náuseas e vômitos, permite que a liberação só ocorra depois que a forma farmacêutica atinja o cólon (VILLANOVA, et al., 2010).

O planejamento dos revestimentos baseia-se no tempo de trânsito necessário para a passagem da forma farmacêutica do estômago até chegar ao intestino. (CORTEZ; FERRARI, 2010). São usados sistemas pH-dependentes, os quais exploram as variações de pH ao longo do TGI para liberar seletivamente fármacos no cólon. São utilizados polímeros insolúveis a pH ácido e solúveis a pH neutro ou ligeiramente alcalino. Estes polímeros devem ser capazes de prevenir a liberação do princípio ativo no estômago e intestino delgado e promovê-la no cólon (FREIRE et al., 2006). Os copolímeros derivados do ácido metacrílico e metilmetacrílico, comercializados como Eudragit®, podem ser citados como exemplos de materiais pH-dependentes (FREIRE et al., 2006).

Entre as principais técnicas para aplicação dos revestimentos mencionados na literatura farmacêutica, temos: o revestimento por açúcar, revestimento por pós, revestimento por compressão e revestimento por filme (CORTEZ; FERRARI, 2010).

Revestimento por filme é um processo que envolve a deposição de uma película fina e uniforme na superfície da forma farmacêutica (VIANA et al., 2006). A deposição ocorre a partir da utilização de um polímero em solução ou dispersão e meio aquoso ou

solvente orgânico (BUNHAK et al., 2007). Essa técnica é a mais moderna e utilizada nas indústrias farmacêuticas (CORTEZ; FERRARI, 2010).

## 2.8 Sistemas Mucoadesivos

Além do revestimento, muitos pesquisadores têm estudado a (bio) mucoadesão de formas farmacêuticas no TGI, como forma de aumentar o tempo de residência num dada sítio de absorção, proporcionando aumento da absorção (VARUM et al., 2008).

O potencial desses sistemas consiste em prolongar o tempo de residência da forma no local de ação ou absorção, intensificando o contato do fármaco com a mucosa. O aumento do tempo de residência da preparação farmacêutica no local, combinado com a liberação Prolongada, pode favorecer a manutenção da concentração efetiva no local de ação ou absorção podendo, com isso, aumentar a eficiência terapêutica e reduzir a dose e a frequência de administração de fármacos (CACCAVO et al., 2015, ZHANG et al., 2015).

Bioadesão pode ser definida como um estado em que dois materiais (ao menos um biológico), são mantidos em contato por um intervalo de tempo. No setor farmacêutico, quando a adesão ocorre em mucosa, o fenômeno é citado como mucoadesão (SOSNIK et al., 2014, SMART, 2005).

A mucoadesão apesar de apresentar diversas vantagens no setor farmacêutico, é um processo complexo e dependente de algumas variáveis, tais como, propriedade dos polímeros e características fisiológicas do local de ação.

O TGI é revestido por muco, cujas principais funções são a proteção e lubrificação, mas atua também como barreira de difusão entre o lúmen e o epitélio, retirando os radicais livres e mantendo elevadas concentrações de lisozima à superfície epitelial (VARUM et al. 2008).

O muco contém glicoproteínas, lipídios, sais inorgânicos e cerca de 95% de água. A mucina é a glicoproteína que confere a estrutura de gel ao muco. Ela contém grandes quantidades de resíduos de serina, treonina e de prolina. Ela possui uma estrutura molecular complexa, apresentando grupos funcionais como a amina, amida, carboxila e hidroxila. Os oligossacarídeos N-ligados localizados nas extremidades dos monômeros de mucina correspondem a 40-80% do seu peso seco. Estes

oligossacarídeos variam em tamanho e ramificação dependendo da localização da mucosa. Para proteger contra a degradação proteolítica por proteases digestivas, as cadeias de mucina devem ser longas e ramificadas. As moléculas de mucina podem emaranhar e reticular adesivamente e reversivelmente para formar um gel viscoelástico com o cisalhamento, que ocorre com os mecanismos fisiológicos, como os movimentos peristálticos no trato gastrointestinal. Embora a mucina seja considerada a principal responsável pelas propriedades gel do muco, o comportamento viscoelástico é ainda regulado pelo teor de água, lipídios e íons presentes no muco, que são essenciais para a proteção e a lubrificação da mucosa (CARVALHO et al., 2014).

Além das características fisiológicas do muco, as propriedades do polímero também são de extrema importância no processo. Massa molar, concentração, flexibilidade das cadeias poliméricas e grau de intumescimento estão relacionados com seu desempenho. A estrutura química do polímero determina algumas propriedades importantes na mucoadesão. A presença de grupos hidroxila, carboxila ou amina podem contribuir para o estabelecimento de interações químicas (CARVALHO et al., 2014; RUSSO et al., 2016). Os principais exemplos de polímeros mucoadesivos são o poli (2-etil hexil acrilato), quitosana, poli (óxido de etileno), poli (etileno glicol), poli (vinil pirrolidona), ésteres de poliglicerol de ácidos graxos, poli (lisina), carbômeros, alginato de sódio, goma carragena, sulfato de condroitina, pectina, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose.

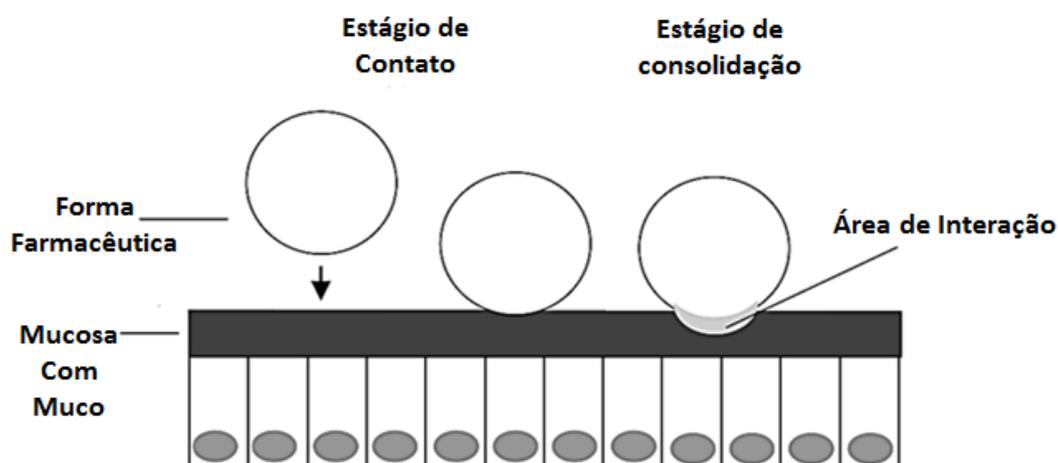
A mucoadesão é muito abordada na literatura e seu mecanismo ainda não está totalmente explicado. Há vários trabalhos que discutem a mucoadesão a partir das teorias eletrônica, de adsorção, de umedecimento e de difusão, para explicar esse processo. Em alguns casos, uma combinação de várias teorias poderá ajudar a compreender a mucoadesão (CARVALHO et al., 2010; 2014, LOPES et al., 2016, PATIL et al., 2016, RUSSO et al., 2016; SMART, 2005, SOSNIK et al., 2014, VARUM et al., 2008). O quadro 1 apresenta cada teoria com o mecanismo proposto.

**Quadro 1** – Resumo das teorias propostas para fundamentar o processo mucoadesivo.

Teoria	Mecanismo Proposto
(Eletrônica) Interação Elétrica	Formação de uma bicamada elétrica na interface, devido às diferentes cargas elétricas do polímero e do muco, ocorrendo transferência de elétrons entre as duas camadas.
Adsorção	Destaca o papel das forças de van der Waal's e ligações de hidrogênio.
Umedecimento	Baseado na capacidade de intumescimento do polímero.
Difusão	Interdifusão das cadeias do polímero e do muco através da interface. Depende dos coeficientes de difusão; da concentração, comprimento e flexibilidade das cadeias poliméricas; tempo e pressão de contato.

Fonte: Lopes et al. (2016); Patil et al. (2016).

A mucoadesão ocorre em duas etapas, a primeira é a de contato seguida pela fase de consolidação. Na primeira ocorre um contato próximo entre o polímero mucoadesivo e a camada de muco. Como consequência, ocorre a transferência de água da camada de muco para o polímero, resultando no intumescimento deste último. Deste modo, as cadeias do polímero adquirem maior mobilidade para poderem interpenetrar com as cadeias glicoproteicas do muco. O estabelecimento subsequente de ligações químicas entre o polímero e o muco contribui para a consolidação do fenômeno mucoadesivo (VARUM et al., 2008). A Figura 6 apresenta uma ilustração das duas etapas do processo de mucoadesão.

**Figura 6** – Representação das duas etapas do processo de mucoadesão.

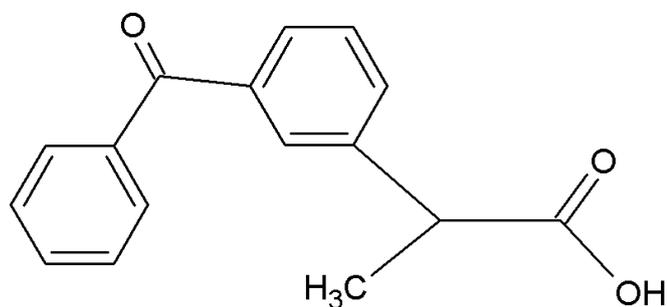
Fonte: A autora, adaptação de Smart (2005).

## 2.9 Cetoprofeno

O cetoprofeno é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), derivado do ácido propiônico, com propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas, sendo muito utilizado no tratamento de dores e artrites (CHAN et al., 2015).

É um pó cristalino, branco, praticamente insolúvel em água, solúvel em acetona, etanol e diclorometano. Sua temperatura de fusão é entre 94 e 97 °C e pKa 3,88. Sua massa molar é 254,28 g mol<sup>-1</sup>. Sua fórmula molecular é C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> e sua estrutura molecular é vista na Figura 7 (FARMACOPÉIA, 2010).

**Figura 7** - Representação da estrutura molecular do cetoprofeno.



Fonte: A autora, adaptado de FARMACOPÉIA, 2010.

O CET é um anti-inflamatório muito eficaz, sendo rapidamente absorvido no TGI e eliminado pela urina, sua atividade analgésica persiste por aproximadamente 3 - 4 h após a administração. O tratamento de doenças inflamatórias crônicas com cetoprofeno exige várias administrações diárias, o que pode acarretar em baixa adesão do paciente, ou mesmo em variações das concentrações plasmáticas a níveis abaixo do terapêutico. O uso prolongado e regular de um AINE pode ainda causar danos nas porções superiores do trato gastrointestinal (TGI), como dispepsia em 15 – 60% dos usuários e úlceras gástricas ou duodenais, presentes em 15 – 30% dos pacientes. Esses danos são causados tanto por seu efeito local, quando o fármaco, que é um ácido fraco, entra em contato direto com a mucosa, quanto sistêmico, devido à inibição da produção de prostaciclina, sendo este último o principal mecanismo causador de úlceras (PREZOTTI, 2013).

Para melhorar o esquema posológico, aumentar a adesão do paciente ao tratamento e reduzir a toxicidade gástrica do CET é extremamente importante o

desenvolvimento de novas formas farmacêuticas para sua administração (MAESTRELLI et al., 2015)

## **2.10 Aproveitamento de resíduos agroindustriais**

Atualmente, é cobrado da sociedade um desenvolvimento econômico conciliado com a sustentabilidade. Portanto, indústrias de vários segmentos vêm integrando em suas estratégias a proteção e conservação ambiental. Diante disso o aproveitamento de resíduos torna-se cada vez mais necessário, visto que os mesmos gerados pelas indústrias podem comprometer a preservação ambiental (AGUIAR et al., 2014).

O bagaço de cana-de-açúcar é um resíduo da atividade sucroalcooleira. Hoje, o Brasil se destaca entre os demais produtores nesse segmento, devido a alguns fatores, tais como, clima favorável, terra fértil e apta para cultivo, diversidade de produtos comerciais que são fabricados a partir do caldo de cana, e por fim, destaca-se o desenvolvimento de tecnologias capazes de introduzir no mercado brasileiro veículos capazes de utilizar, como combustível, gasolina, etanol ou a mistura de ambos em qualquer proporção. Além do preço, ocasionalmente, mais atraente quando comparado à gasolina, o etanol apresenta vantagens em questões ambientais. O etanol surge como uma alternativa de combustível limpo e de fonte renovável. (CONAB, 2008).

A perspectiva da Companhia Nacional de Abastecimento (CONAB) é o crescimento do cultivo da cana-de-açúcar, a estimativa de plantação para a safra de 2015/2016 é 658,7 milhões de toneladas, ou seja, sofrerá um aumento de 3,8 % quando comparada à safra anterior, na qual foram cultivadas 634,77 milhões de toneladas (CONAB, 2015).

Para cada tonelada de cana-de-açúcar são gerados 280 kg de bagaço. Grande parte desse bagaço é queimada para produzir vapor que, por sua vez pode ser utilizado para co-gerar eletricidade e potência mecânica para os motores das usinas (GURGEL, 2007). Porém, devido ao aumento crescente na produção de cana-de-açúcar e, conseqüentemente o acúmulo de bagaço de cana, é de extrema importância que se continue pensando em alternativas para se aproveitar o bagaço de cana-de-açúcar.

O bagaço de cana-de-açúcar é um material lignocelulósico, formado por estruturas duras e fibrosas, compostas majoritariamente pelos polissacarídeos celulose e

hemicelulose e pela macromolécula lignina (NUNES et al., 2013). Sua composição é aproximadamente 50% de celulose, 23% de hemicelulose, 25% de lignina e 2% de cinzas. Diante da grande quantidade de celulose presente no bagaço de cana-de-açúcar, esse resíduo é extremamente atrativo para ser usado como fonte alternativa deste polímero (PANDEY; PITMAN, 2000).

Pandey e Pitman (2000) citaram algumas formas de aproveitamento do bagaço, tais como geração de eletricidade, polpação, produção de papel e fermentação. Destacaram a utilização do bagaço como matéria-prima para processo de bioconversão, onde é produzido alimento para gado.

Pereira e coautores (2011) analisaram um processo de extração envolvendo três etapas, durante o primeiro estágio, a hemicelulose é eliminada através da hidrólise ácida, posteriormente ocorre à deslignificação e finalmente, branqueamento. Os autores apontam o uso da celulose obtida como elemento de reforço e membranas de nanofiltração.

Shaikh et al., 2009 estudaram a obtenção da celulose para a produção de derivado, a partir da acetilação heterogênea, e a hemicelulose como plastificante.

Além desses trabalhos, o Grupo de Reciclagem de Polímeros (GRP) da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), há alguns anos, estuda o uso de resíduos agroindustriais (bagaço de cana-de-açúcar, caroço de manga, palha de milho, jornal pós-uso e casca de soja) como fonte alternativa de celulose e posterior produção de derivados. O processo de deslignificação utilizado consiste na oxidação da lignina e sua posterior solubilização no meio reacional, enquanto a hemicelulose é extraída na etapa seguinte, em um tratamento básico (SOBOLEV, 1960). Os derivados obtidos são aplicados na construção civil, no setor farmacêutico e processos de separação (VIEIRA et al., 2007; CERQUEIRA et al., 2006; 2007; 2009; 2010, RODRIGUES FILHO et al., 2005; 2007; 2008; 2009; 2011; 2016, MEIRELES et al., 2010, CRUZ et al., 2011).

Diante da necessidade de descobertas de novas formas farmacêuticas, juntamente com a sustentabilidade, o GRP-UFU estuda o uso de resíduos agroindustriais no desenvolvimento do setor farmacêutico.

Rodrigues Filho et al. (2007) estudaram a produção de filmes, a fim de verificar seu potencial para uso como matrizes de liberação Prolongada de fármacos. O polímero

usado na formulação foi o triacetato de celulose, obtido a partir da acetilação da celulose do bagaço de cana-de-açúcar. Os resultados mostraram que os filmes possuem um comportamento não tóxico.

Rodrigues Filho e coautores (2009) incorporaram o fármaco doxiciclina (DOX) em filmes de triacetato de celulose obtido do bagaço de cana-de-açúcar. Os resultados de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) mostraram alta compatibilidade entre DOX e TAC, o que sugere uma distribuição homogênea do fármaco na matriz.

Rodrigues Filho e colaboradores (2011) estudaram a liberação da doxiciclina a partir de filmes simétricos e assimétricos de triacetato de celulose produzido a partir do aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar. Os resultados mostraram a influência da porosidade dos filmes na cinética de liberação do fármaco. Filmes assimétricos liberaram maior quantidade de fármaco quando comparadas com os simétricos, pois a presença dos poros facilita a passagem da doxiciclina pelo filme.

Cruz et al. (2011) produziram micropartículas, incorporadas com paracetamol, de triacetato de celulose obtido a partir do caroço de manga. Os resultados de DSC mostraram uma diminuição no valor da transição vítrea do TAC na presença do fármaco, e nos espectros de Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) das partículas observaram-se mudanças em algumas regiões. Os resultados qualitativos de DSC e FTIR evidenciam a incorporação do paracetamol nas partículas de TAC.

Rodrigues Filho et al. (2016) estudaram a liberação do paracetamol a partir de filmes simétricos e assimétricos de triacetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar. A técnica utilizada para quantificação foi voltametria de onda quadrada, que é baseada na oxidação e redução do analito. Em trabalho anterior (RODRIGUES FILHO et al., 2011), a técnica utilizada foi espectrofotometria na região do ultravioleta-visível, baseada na absorbância do analito. Os resultados deste trabalho mostraram que a voltametria apresenta vantagens em relação a espectrofotometria, como facilidade de manuseio, rapidez e sensibilidade.

Todos os trabalhos citados mostraram que os resíduos agroindustriais apresentam potencial para serem usados em sistemas de liberação prolongada e podem contribuir para o desenvolvimento do setor farmacêutico de forma sustentável.

## **OBJETIVOS**

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral:

Avaliar o potencial de filmes de triacetato de celulose obtidos a partir do bagaço de cana-de-açúcar para aplicações como revestimento de partículas de goma gelana e mucoadesão em sistemas de liberação Prolongada de cetoprofeno.

#### 3.2 Objetivos específicos:

- I) Aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar para a produção de triacetato de celulose.
- II) Produção de filmes simétricos e assimétricos de triacetato de celulose (TAC), utilizando água como agente formador de poros.
- III) Caracterização dos filmes através das técnicas Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Permeabilidade de Vapor de Água (PVA), Resistência à Perfuração (RP), Digestão Enzimática (DE) e Avaliação da Força Mucoadesiva (FM), Teste de Dissolução (TD) e Índice de Intumescimento (Ii).
- IV) Revestimento das partículas de GG contendo o fármaco CET com soluções de TAC. Caracterização das partículas revestidas a partir de MEV, Análise Termogravimétrica (TGA), Análise Térmica Diferencial (DTA) e Estudo *ex vivo* da mucoadesão das partículas de GG revestidas com TAC.
- V) Estudo cinético da liberação *in vitro* do CET a partir das partículas de gelana revestidas com TAC.

## **PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

## 4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

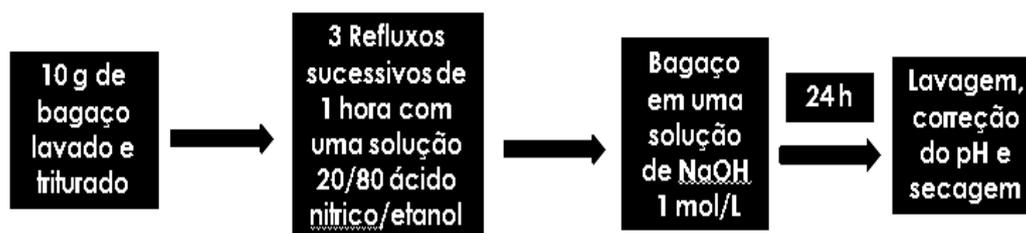
### 4.1 Obtenção e Preparação da matéria-prima

O bagaço de cana-de-açúcar foi gentilmente cedido pela Usina Caeté, situada na cidade de Delta, Minas Gerais, sendo posteriormente lavado, triturado e caracterizado.

### 4.2 Deslignificação do bagaço de cana-de-açúcar

A deslignificação do bagaço de cana-de-açúcar foi realizada seguindo o procedimento relatado por Rodrigues Filho et al. (2011), como descrito a seguir: 10 g de bagaço lavado e triturado (em um liquidificador) foram colocados em refluxo com três porções sucessivas de uma mistura 20/80 v/v de ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$  – PA, 65 %, VETEC) e álcool etílico absoluto ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  - PA, 99,5 %, SYNTH). A cada hora, a mistura reacional foi trocada, e o bagaço foi lavado antes do refluxo seguinte. A seguir, lavou-se mistura reacional com água destilada até que ocorre mudança de coloração. A seguir, adicionaram - se 40 mL de uma solução de hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$  – PA, 99,0 %, VETEC) a  $1,0 \text{ mol L}^{-1}$  na mistura. Depois de 24 horas, o bagaço foi lavado e neutralizado com uma solução 10 % de ácido acético glacial ( $\text{CH}_3\text{COOH}$  – PA, 99,7 %, SYNTH) e seco a  $105 \text{ }^\circ\text{C}$  por 3 horas. Quando seco o bagaço deslignificado foi triturado em um liquidificador. O esquema visto na Figura 8 resume o processo de deslignificação.

**Figura 8** – Fluxograma representativo do processo de deslignificação do bagaço.



Fonte: A autora.

### **4.3 Caracterização do bagaço deslignificado**

#### **4.3.1 Lignina Klason**

Para a obtenção da lignina Klason (ou lignina insolúvel em ácido) do bagaço de cana-de-açúcar foi seguido o procedimento descrito por LIMA et al. (2007). Transferiu-se aproximadamente 1,0 g de bagaço, sem extrativos, para um balão onde foram adicionados 30 mL de ácido sulfúrico (72 % m/v), lentamente e sob agitação. A amostra foi então mantida durante 2 horas em um banho à temperatura ambiente (25 °C) sob agitação. Ao conteúdo do balão foram então adicionados 560 mL de água destilada. O sistema foi colocado sob refluxo a uma temperatura de 100 °C, para que não ocorresse perda de água por evaporação, e conseqüentemente, alteração na concentração da solução de ácido. Após 4 horas, o sistema foi deixado em repouso para a sedimentação do material insolúvel. Este material foi filtrado em funil de placa porosa, previamente tarado, e lavado com 500 mL de água destilada quente. Em seguida, foi seco em estufa a 105 °C, por 12 horas, e pesado para quantificação do resíduo e determinação da lignina Klason. O procedimento foi realizado em triplicata (LIMA et al., 2007).

#### **4.3.2 Obtenção da Holocelulose**

O conteúdo de holocelulose do bagaço foi determinado, em triplicata, de acordo com o procedimento descrito por LIMA et al., 2007, como segue: aproximadamente 5,0 g de bagaço seco, foram colocados em um balão e adicionou-se 200 mL de água destilada. O balão foi colocado em banho-maria, a 75 °C e adicionou-se 2,0 mL de ácido acético glacial e 3,0 g de clorito de sódio, nesta ordem, tampando o balão para não ocorrer a perda do gás cloro produzido na reação. Após 1 hora, adicionou-se novamente 2,0 mL de ácido acético glacial e 3,0 g de clorito de sódio. Esse processo foi repetido por mais duas vezes. A mistura foi então resfriada a 10 °C, filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado, e lavada com água destilada a 5 °C até que o resíduo fibroso apresentasse coloração esbranquiçada. O funil com o resíduo fibroso foi então seco em estufa a 105 °C por 6 horas, resfriado em dessecador e pesado para se quantificar o rendimento da holocelulose.

### 4.3.3 Obtenção da Hemicelulose A, B e Celulose

O teor de celulose do bagaço foi determinado, em triplicata, de acordo com o procedimento de LIMA et al., 2007, como segue: transferiu-se cerca de 3,0 g de holocelulose para um erlenmeyer de 250 mL, adicionou-se 100 mL de solução de KOH (5%) e fez-se uma atmosfera inerte pela passagem de gás nitrogênio, durante os dez minutos iniciais da extração para evitar a oxidação com a celulose. O erlenmeyer foi vedado, e mantido em agitação constante por 2 horas. A mistura foi então filtrada em funil de placa porosa, lavada com 50 mL de solução de KOH (5%) e em seguida com 100 mL de água destilada. Recolheu-se o filtrado em um erlenmeyer de 1L e o precipitou com uma solução de partes iguais de ácido acético glacial e etanol (completando-se o volume do erlenmeyer). A mistura foi deixada em repouso por 24 horas e posteriormente filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado. Secou-se o funil com o precipitado em estufa a 80 °C por 6 horas, resfriando-o em seguida em um dessecador e pesando-o para se quantificar o rendimento da hemicelulose A.

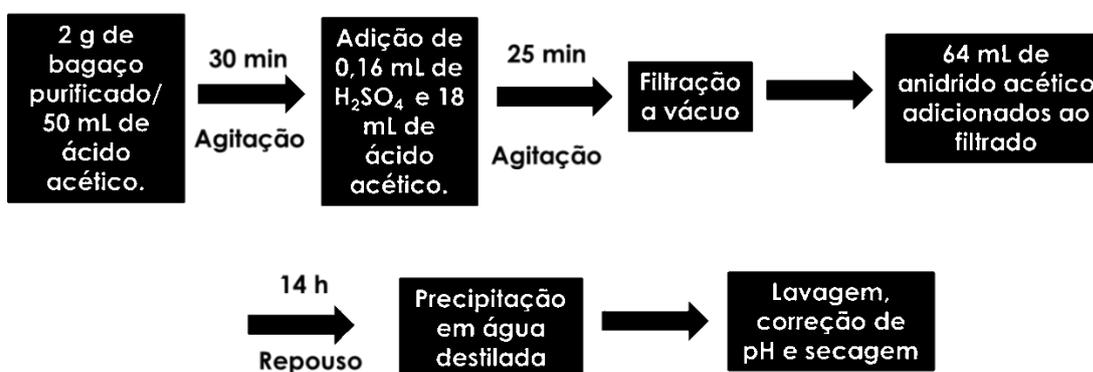
Para a obtenção da hemicelulose B, o resíduo fibroso retido no funil, depois da filtragem após a agitação por 2 horas, foi transferido novamente para o erlenmeyer de 250 mL, e o mesmo procedimento para a obtenção da hemicelulose A foi então repetido, utilizando solução de KOH (24%). Para lavagem do resíduo fibroso retido no funil, utilizou-se 25 mL de solução de KOH (24%), 50 mL de água destilada, 25 mL de ácido acético (10%) e 100 mL de água destilada, respectivamente. O filtrado recolhido em erlenmeyer de 1L e precipitado com uma solução de partes iguais de ácido acético glacial e etanol (completando-se o volume do erlenmeyer). A mistura foi deixada em repouso por 24 horas e posteriormente filtrada em funil de placa porosa, previamente tarado. Secou-se o funil com o precipitado em estufa a 80 °C por 6 horas, resfriando-o em seguida em um dessecador e pesando-o para se quantificar o rendimento da hemicelulose B.

Após a extração das partes solúveis em soluções aquosas de hidróxido de potássio, lavou-se sucessivamente o resíduo fibroso assim obtido, com água destilada até que o filtrado apresentasse pH neutro e em seguida lavou-o com 50 mL de acetona. O funil com o resíduo foi então seco em estufa a 105 °C por 6 horas e pesado. Esse resíduo é denominado celulose.

#### 4.4 Produção do Triacetato de Celulose

O procedimento utilizado para a produção do triacetato de celulose foi feito de acordo com Cerqueira et al. (2009), como descrito a seguir: adicionaram-se 50 mL de ácido acético glacial ( $\text{CH}_3\text{COOH}$  – PA, 99,7 %, SYNTH) a 2,00 g do bagaço purificado. Agitou-se por 30 minutos em temperatura ambiente (25 °C), a 100 rpm. Em seguida adicionou-se uma solução contendo 0,16 mL de ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$  – PA, 98 %, VETEC) concentrado em 18 mL de ácido acético glacial ( $\text{CH}_3\text{COOH}$  – PA, 99,7 %, SYNTH) e agitou se por 25 minutos a 25 °C. Filtrou-se a mistura a vácuo com um funil de placa sinterizada. Ao filtrado adicionaram-se 64 mL de anidrido acético ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$  – PA,100 %, SYNTH), agitou-se nas mesmas condições e retornou o filtrado ao frasco inicial com o material. A solução foi agitada por mais 30 minutos e deixada em repouso a 25 °C. Após 14 horas adicionou-se água destilada ao meio reacional até que não houvesse mais a formação de precipitado. Filtrou-se a mistura a vácuo, lavando com água destilada e o material foi neutralizado com uma solução 10 % (m/v) de bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$  – PA, 100 %, SYNTH). O material foi seco em estufa por 90 minutos a 105° C. A Figura 9 apresenta um fluxograma da reação.

**Figura 9** – Fluxograma representativo da reação de acetilação homogênea.



Fonte: A autora.

#### 4.5 Caracterização do Acetato de Celulose

##### 4.5.1 Determinação do Grau de Substituição

Para determinar o grau de substituição do material produzido, seguiu – se o procedimento disponível em CERQUEIRA et al., 2010. Adicionou-se 5,0 mL de

hidróxido de sódio 0,25 mol L<sup>-1</sup> e 5,0 mL de etanol a 0,10 g de triacetato de celulose e deixou-se a mistura em repouso. Após 24 horas adicionou-se 10,0 mL de ácido clorídrico 0,25 mol L<sup>-1</sup> e deixou-se em repouso por mais 30 minutos, em seguida a solução foi titulada com hidróxido de sódio, utilizando-se o indicador fenolftaleína. A determinação do grau de substituição (GS) por via química baseia-se na determinação da porcentagem (% m/m) de grupos acetila (%GA) que foram substituídos na cadeia celulósica. O GA é calculado a partir da equação 1:

$$\%GA = \frac{[(Vb_i + Vb_t)\mu_b - (Va - \mu_a)M.100]}{m_{ac}} \quad Eq. 1$$

Onde,

%GA = porcentagem de grupos acetila

Vb<sub>i</sub> = volume de hidróxido de sódio adicionado

Vb<sub>t</sub> = Volume de hidróxido de sódio obtido na titulação

μ<sub>b</sub> = molaridade do hidróxido de sódio

Va = volume de ácido clorídrico adicionado

μ<sub>a</sub> = molaridade do ácido clorídrico

M = massa molar dos grupos acetila

m<sub>ac</sub> = massa de acetato utilizada

Com o resultado obtido pela Eq. 6, o GS pode ser calculado a partir da equação 2, de acordo com CERQUEIRA et al., 2010:

$$GS = \frac{162. \%GA}{M.100 - 42. \%GA} \quad Eq. 2$$

#### 4.5.2 Determinação da Massa Molar Média Viscosimétrica

Para determinação da massa molar média viscosimétrica do TAC seguiu-se o procedimento descrito na norma ABNT NBR 7730. Foi utilizado o sistema solvente diclorometano/etanol (8/2 v/v) na concentração de 2,0 g/L (KNAUS e BAUER-HEIM,

2003).O frasco foi vedado e colocado em agitação até a dissolução do material, aproximadamente 1 hora. Para as medidas de viscosidade usou-se um viscosímetro capilar de Ostwald, imerso em um banho termostatizado de aproximadamente 25°C. O viscosímetro foi preenchido, com 8 mL do solvente. Esperou-se 5 minutos para que a temperatura do solvente atingisse um equilíbrio térmico com o banho. Com o auxílio de um pipetador de borracha elevou-se o nível do sistema solvente até a marca superior do capilar e marcou-se o tempo de escoamento até a segunda marca. Foram feitas cinco medidas e em seguida repetiu-se o mesmo procedimento para a solução do TAC.

A partir dos tempos de escoamento do solvente e da solução pode-se calcular a viscosidade relativa da solução, pela equação 3, que é a viscosidade em relação ao solvente puro.

$$n_r = \frac{t}{t_0} \quad \text{Eq. 3}$$

Em que:  $t$  é tempo de escoamento da solução e  $t_0$  é o tempo de escoamento do solvente. Utilizando os valores de  $n_r$  ( $n_{rel}$ ) e a equação 4, é possível obter a viscosidade específica.

$$n_{sp} = n_r - 1 \quad \text{Eq. 4}$$

A viscosidade intrínseca foi determinada pelo método do ponto único (SOLOMON e CIUTĂ, 1962), utilizando a equação 5:

$$[n] = \frac{\sqrt{2 (n_{sp} - \ln(n_r))}}{C} \quad \text{Eq. 5}$$

$C$  é uma constante adimensional com valor igual a 0.005. A viscosidade intrínseca, calculada pela equação 5, está diretamente relacionada com a massa molecular de modo que quanto maior a viscosidade maior será a massa molecular. A relação é dada pela equação 6:

$$[n] = K(M_v)^a \quad \text{Eq. 6}$$

Onde,  $[n]$  é a viscosidade intrínseca;  $Mv$  é a massa molar;  $K$  e  $a$  são constantes para um par polímero-solvente em particular a uma dada temperatura (SPERLING, 1992). As constantes do sistema solvente utilizado são  $K=13,9 \times 10^{-3} \text{ mL g}^{-1}$  e  $a = 0,834$  (KNAUS e BAUER-HEIM, 2003).

#### 4.6 Produção dos Filmes

Os filmes foram produzidos a partir da técnica de evaporação de solvente (Rodrigues Filho et al., 2011; 2016). Soluções/dispersões de diferentes proporções foram preparadas de acordo com a Tabela 1 (Valores de concentrações de TAC inferiores a 3 % foram testados, mas não houve formação de membranas). Depois de 24 horas de agitação magnética a 50 rpm, sistema fechado e a 25 °C, a solução/dispersão foi espalhada em uma placa de vidro com o auxílio de um extensor modelo TKB Erkhsen, com abertura de 200  $\mu\text{m}$ . O tempo de evaporação do solvente foi aproximadamente 10 minutos a 25 °C.

**Tabela 1** - Composição das formulações utilizadas na preparação dos filmes.

Filmes	TAC (g)	Diclorometano (mL)	Água (mL)
1	0,3	10,0	0,0
2	0,65	10,0	0,0
3	1,0	10,0	0,0
4	0,3	9,0	1,0
5	0,65	9,0	1,0
6	1,0	9,0	1,0

Fonte: A autora.

#### 4.7 Microscopia Eletrônica de Varredura

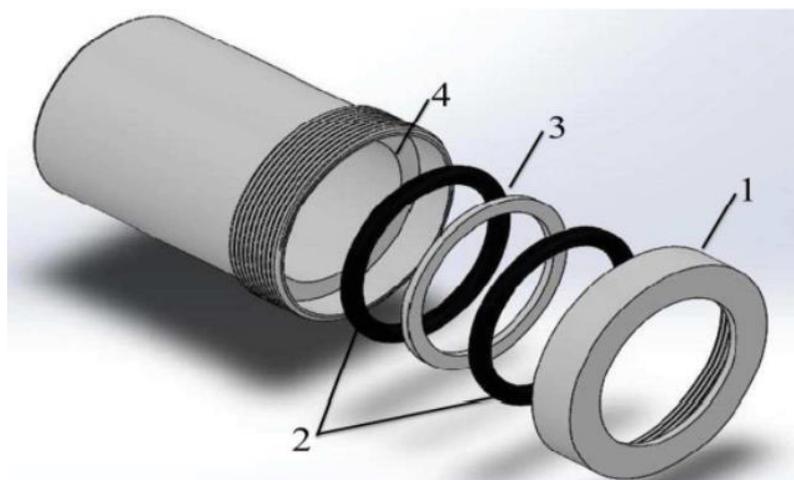
Foram feitas análises das superfícies e fraturas dos filmes secos na Faculdade de Engenharia Química da Universidade Federal de Uberlândia (FEQ – UFU). O

equipamento utilizado foi o Microscópio Eletrônico de Varredura Carl Zeiss, modelo EVO MA 10. A fratura foi obtida em nitrogênio líquido. As amostras foram metalizadas com uma fina camada de ouro. As análises das superfícies das microcápsulas com e sem revestimento foram realizadas no Microscópio Eletrônico de Varredura modelo FEG-MEV JSM 6330F, na Universidade Estadual Paulista – UNESP/Araraquara. As amostras foram metalizadas com uma fina camada de ouro.

#### 4.8 Permeabilidade de Vapor de Água (PVA)

O ensaio de permeação ao vapor de água foi feito de acordo com a norma ASTM E96 e Komatsu et al. (2014). Utilizou-se um Copo de Payne (Figura 10) no interior do qual é colocado 10,0 mL de água destilada.

**Figura 10** – Representação fotográfica do Copo de Payne utilizado no experimento de PVA, (1) tampa, (2) anéis de borracha, (3) anel de metal, (4) recipiente onde é colocada a água.



Fonte: Silva (2015).

O fechamento do copo se dá através de um sistema de flange onde é colocado o filme polimérico entre dois anéis de borracha. O conjunto é, então, colocado dentro de um dessecador na presença de um agente dessecante, nesse caso foi utilizado o pentóxido de fósforo ( $P_2O_5$  – PA, 98,5 %, Sigma-Aldrich), usado com a finalidade de gerar gradiente de umidade relativa entre o interior do copo e o interior do dessecador. Desta forma, este gradiente de pressão gerado dentro do dessecador permite que ocorra a permeação do vapor de água através do filme polimérico. Inicialmente os copos de Payne são pesados em curtos intervalos de tempo, passando, posteriormente, a

intervalos maiores à medida que a variação de massa se torna pequena. Essa variação é diretamente proporcional à massa de água que passa através do filme polimérico. O experimento foi realizado em triplicata. O fluxo ( $J$ ) e a permeabilidade ( $P$ ) ao vapor de água foram calculados utilizando as equações 7 e 8, respectivamente, vistas a seguir (ASTM E96):

$$J = \frac{\Delta m}{\Delta t} \cdot \frac{1}{A} \quad \text{Eq. 7}$$

Onde,  $\Delta m/\Delta t$  é o coeficiente angular do gráfico de variação de massa em função do tempo, obtido a partir das pesagens do Copo de Payne e  $A$  é a área de filme polimérico exposto durante o ensaio. Por outro lado, a permeabilidade foi obtida através da seguinte relação:

$$P = \frac{J \cdot L}{\Delta P_V(T)} \quad \text{Eq. 8}$$

Onde,  $J$  é o fluxo de vapor de água calculado a partir da equação 7,  $L$  é a espessura do filme e  $\Delta P_V(T)$  é a diferença de pressão de vapor em uma dada temperatura (valor tabelado).

#### 4.9 Propriedades Mecânicas dos Filmes

As propriedades mecânicas dos filmes foram avaliadas na Faculdade de Farmácia da UNESP – Araraquara. Foi utilizado um analisador universal de textura TA-XT2 Texture Analyser (Stable Micro Systems) equipado com sonda em aço inoxidável com ponteira esférica ( $D=2,5$  cm). Pedacos dos filmes ( $n=6$ ) foram fixados sobre um suporte metálico com um orifício circular ( $D= 5$  cm) a uma distância de 25 mm da sonda, Figura 11.

**Figura 11** – Representação fotográfica do sistema utilizado para o ensaio de perfuração dos filmes.



Fonte: A autora.

A sonda metálica desceu perpendicularmente à superfície do filme com velocidade constante de  $1 \text{ mm s}^{-1}$ , em direção ao centro do orifício circular, sendo que durante a perfuração do filme houve uma redução de 10 vezes da velocidade. A força de gatilho foi de 0,005 kg. Curvas de força *versus* deslocamento foram registradas até o momento da ruptura do filme e utilizadas para determinar suas propriedades mecânicas, como resistência à perfuração ( $RP$ ), alongamento durante a perfuração ( $AP$ ) de acordo com as equações 9 e 10, respectivamente (PREZOTTI et al., 2012).

$$RP = \frac{F}{A} \quad \text{Eq. 9}$$

Sendo  $F$  a força requerida para a ruptura do filme e  $A$  é a área da seção transversal do filme.

$$AP = \frac{\sqrt{r^2 + d^2} - r}{r} \cdot 100 \quad \text{Eq. 10}$$

Onde,  $r$  é o raio do filme exposto no orifício da placa e  $d$  o deslocamento do dispositivo do ponto de contato até a ruptura do filme.

#### 4.10 Avaliação da Força Mucoadesiva dos Filmes

A força mucoadesiva das formulações foi avaliada através da medida da força necessária para remover a formulação a partir de um disco de mucina (principal glicoproteína constituinte do muco intestinal, tipo II, Sigma-Aldrich), utilizando um analisador de textura TAXT *plus* no modo Adesive Test. O filme com diâmetro igual ao disco de mucina foi aderido a sonda com uma fita dupla face. O disco de mucina também foi colado no suporte do aparelho com a mesma fita. Logo em seguida, o mesmo foi umedecido com uma solução de pH 7,4, o excesso de solução foi retirado com um papel absorvente. A sonda foi abaixada 0,5 N até que a mucina e a membrana estivessem em contato, que foi mantido por 100 s para assegurar o contato íntimo entre a amostra e o disco de mucina. Após isso, a sonda foi levantada com uma velocidade constante de 0,5 mm/s até a total separação das duas superfícies, como ilustrado na Figura 12. A partir do software do equipamento *Texture Exponent Lite* obteve-se a força e o trabalho máximos para a separação das amostras do disco de mucina (EOUANI et al., 2001).

**Figura 12** - Fotografia das etapas do experimento de mucoadesão, (A) etapa inicial onde o disco de mucina e o filme são acoplados no aparelho, (B) contato de 100 s entre a mucina e o filme e (C) fase onde ocorre a separação e é medida a força de destacamento.



A



B



C

Fonte: A autora.

#### 4.11 Digestão Enzimática

Os filmes (aproximadamente 100 mg) foram adicionados a 2,0 mL de tampão fosfato ( $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ , pH 7,1) e as amostras foram mantidas em banho-maria por 30 min. a  $100 \text{ }^\circ\text{C}$  (pré-tratamento). Em seguida, foram resfriadas a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ , misturadas a 0,5 mL de uma solução de pancreatina ( $0,15 \text{ g/mL}$ ) e incubadas a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  por 180 min (simulando o tempo que a forma farmacêutica permanece no intestino delgado). Alíquota (0,1 mL) foi retirada e acrescida de 1 mL de etanol 80% v/v para cessar a atividade enzimática, como ilustrado na Figura 13. O produto da digestão enzimática do triacetato de celulose é seu monômero, a glicose, a qual foi quantificada no Espectrofotômetro na região UV-Visível (Hitachi U-2000) no comprimento de onda de 540 nm, através de reação com ácido 3,5-dinitrossalicílico (MENEGUIN et al., 2014).

**Figura 13** – Representação fotográfica do experimento de digestão enzimática, (A) período de incubação dos filmes na solução de pancreatina e (B) comparação entre duas amostras, a coloração mais escura indica maior digestão enzimática.



A



B

Fonte: A autora.

#### 4.12 Escolha do Filme para Revestimento

Após os testes de PVA e propriedade mecânica, o filme 2, que possui 6,5 % de TAC na formulação, foi escolhido para revestir as partículas e fazer os testes

posteriores. O filme 2 apresentou maior resistência a perfuração e menor permeabilidade ao vapor de água, características desejadas para aplicação como revestimento de partículas.

#### 4.13 Teste de Dissolução

O teste de dissolução foi realizado em um dissolutor SR-8 Plus Hanson Research® usando o aparato tipo V USP (pá sobre disco). Pedacos secos do filme 2 (aproximadamente 100 mg) foram fixados em suporte para adesivos transdérmicos com malha 17, os quais foram precisamente pesados e, em seguida, posicionados no fundo de cubas de dissolução contendo solução ácida (HCl)  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  (pH 1,6) e, posteriormente, solução básica  $0,1 \text{ mol L}^{-1}$  pH 7,4 a  $37,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , com agitação de 50 rpm, durante 120 e 180 minutos, respectivamente (Figura 14). Após o tempo de imersão, os filmes foram retirados, secos em estufa com circulação forçada (MA035) de ar a  $40,0 \text{ }^\circ\text{C}$  por 24 horas e pesados. A dissolução foi calculada pelo método gravimétrico (MENEGUIN et al., 2014). Os tampões foram preparados como descrito a seguir:

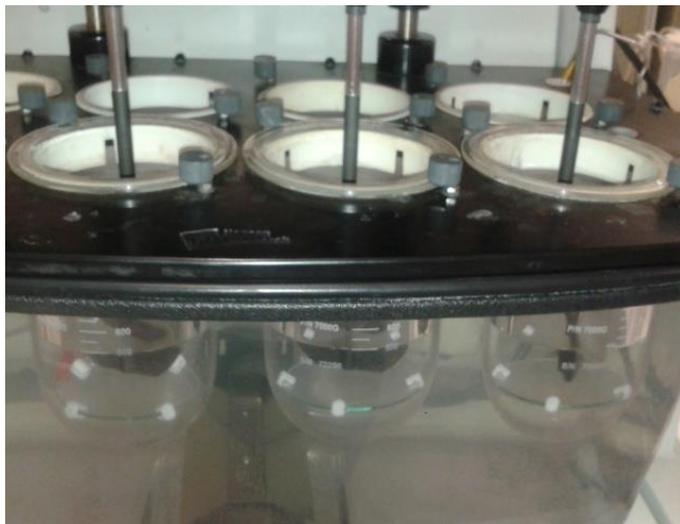
##### *Solução Ácida*

Dissolveram-se 2,0 g de cloreto de sódio em 100 mL de água. Adicionaram-se 7,0 mL de ácido clorídrico e diluiu-se para 1000 mL com água. Ajustou-se o pH em  $1,6 \pm 0,1$  com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio  $10 \text{ mol L}^{-1}$ .

##### *Solução Básica*

Dissolveram-se 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água, adicionaram-se 77 mL de hidróxido de sódio  $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ , completou-se o volume para 1000 mL com água e ajustou o pH em  $7,4 \pm 0,1$  com hidróxido de sódio  $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ .

**Figura 14** – Representação fotográfica do dissolutor onde os filmes foram fixados em suporte e as soluções foram adicionados.



Fonte: A autora.

#### **4.14 Perfil de Intumescimento (Inchamento)**

No procedimento utilizado para determinar o Índice de Intumescimento (Ii) dos filmes foi adaptado do método descrito por Moustafine et al. (2006). Primeiramente, pesou-se uma amostra de filme, em seguida, a mesma foi imersa em 40 mL de solução de HCl 0,1 mol L<sup>-1</sup> (pH 1,6), onde permaneceu durante uma hora a 36,5 °C. Após esta etapa, foi colocada na solução básica 0,1 mol L<sup>-1</sup> pH 7,4, onde permaneceu durante 23 h também a 36,5 °C ± 0,5 (Figura 15). Durante todo o experimento, o filme foi retirado das soluções, seco e pesado periodicamente. (As soluções utilizadas nesse experimento foram preparadas de acordo com o item 4.13)

**Figura 15** – Representação fotográfica do sistema utilizado no teste de intumescimento dos filmes.



Fonte: A autora.

#### **4.15 Revestimento das Micropartículas de Goma Gelana com Triacetato de Celulose**

As micropartículas utilizadas no revestimento foram produzidas a partir da técnica de geleificação ionotrópica, de acordo com Prezotti et al. (2014). O fármaco utilizado foi o CET. Dispersões aquosas de goma gelana (2 % m/v) a pH 4,0 foram preparadas a partir de agitação magnética a 60 °C. CET (1 % m/v) foi adicionado sob agitação constante, até completa homogeneização. As dispersões obtidas foram gotejadas, utilizando seringa e agulha de irrigação sem bisel 23G 1” (0,6 x 25 mm), sobre uma solução de cloreto de alumínio (5 %, m/v), previamente resfriada em banho de gelo (4°C). As micropartículas obtidas permaneceram sob agitação por 20 minutos adicionais, a fim de completar a reação de reticulação, e posteriormente foram separadas por filtração, lavadas com água purificada (150 ml) e secas em estufa à temperatura ambiente.

De acordo com os resultados obtidos anteriormente, apenas a formulação do filme 2 foi escolhida para o revestimento das micropartículas. O método utilizado foi o de imersão com posterior secagem. Preparou-se uma solução de 0,65 g de TAC em 10

mL de diclorometano. Posteriormente, a solução foi adicionada a 0,50 g de micropartículas incorporadas com CET e o sistema foi mantido sob agitação magnética, 50 rpm a 25 °C, por 5 min em um recipiente fechado. Logo, em seguida, o sistema foi aberto para facilitar a evaporação do solvente, as micropartículas foram filtradas, separadas e secas em um suporte com uma malha 17, ao ar livre.

#### **4.16 Análise Termogravimétrica (TGA)**

As análises foram feitas em um equipamento modelo TGA-50 da Shimadzu. Cerca de 7 mg da amostra foram aquecidas, em cadinhos de alumínio, até 600°C na velocidade de aquecimento de 10°C min<sup>-1</sup>, sob atmosfera de nitrogênio a 50 cm<sup>3</sup> min<sup>-1</sup>. A Análise Térmica Diferencial foi realizada simultaneamente nas mesmas condições.

#### **4.17 Teste de Mucoadesão *ex vivo***

O teste de mucoadesão foi realizado com pedaços de tecido de intestino de porco frescos (as condições do muco estão conservadas) como descrito anteriormente por Prezotti et al. (2014) baseado no procedimento proposto por Rao e Buri (1989), com algumas modificações. As partículas de GG revestidas com TAC foram cuidadosamente colocadas sobre o tecido, e ocorreu o contato por 20 min. Depois disso, o tecido foi lavado (com o auxílio de uma pipeta graduada de 10 mL) com tampão fosfato pH 6,0 (30 mL<sup>-1</sup> min, por 5 min.). As partículas de tamanho médio de 900 µm foram contabilizadas a olho nu antes e depois do experimento e a mucoadesão foi expressa como a porcentagem de partículas que permaneceram aderidas ao tecido no final do teste.

#### **4.18 Estudo *in vitro* da Liberação do Cetoprofeno**

A liberação do CET a partir das micropartículas com e sem revestimento foi realizada em um Dissolutor Test Station SR8-Plus, com um aparato I USP (cesta), com agitação de 50 rpm a 37 °C (Figura 16) e volume de 750 mL. O experimento foi realizado em três valores diferentes de pH, 1,2 por 2 h, 7,4 por 4h e 6,8 por 18h, para simular o percurso no trato gastrointestinal. O lauril sulfato de sódio (0,75 %) foi usado

como surfactante, para garantir a sensibilidade. Alíquotas foram retiradas periodicamente, e foi repostado o meio para não alterar o sistema. A liberação do CET foi acompanhada em um espectrofotômetro Agilent Technologies Cary 60 na região do UV-Visível em 258 nm (meio ácido) e 260 nm (meio básico). O experimento foi realizado em triplicata. Para o cálculo das concentrações foram utilizadas as equações 11 e 12 para o meio ácido e básico, respectivamente (PREZOTTI, 2013).

$$y = 0,0648x + 0,0223 \quad (\text{Eq. 11})$$

$$y = 0,0658x + 0,0059 \quad (\text{Eq. 12})$$

Onde,  $y$  é o valor da absorbância obtida na leitura do UV-Visível e  $x$  é o valor da concentração obtida em  $\mu\text{g/ml}$ .

**Figura 16** - Representação fotográfica do experimento de liberação *in vitro* do cetoprofeno, (A) dissolutor onde a liberação foi realizada e (B) é a cuba acoplada com o aparato onde as partículas foram colocadas para realização do teste.



A



B

Fonte: A autora.

#### 4.19 Estudo da Cinética de Liberação do Cetoprofeno

O mecanismo de liberação do fármaco foi avaliado, a partir dos dados de liberação obtidos, e discutido baseado em modelos matemáticos (COSTA; LOBO, 2001). Os modelos utilizados foram: Higuchi (Eq 13); Hixson-Crowell (Eq 14); Korsmeyer-Peppas (Eq 15); e Weibull (Eq 16). Foi realizada uma regressão linear utilizando a equação correspondente de cada modelo. Os valores do coeficiente de determinação ( $r^2$ ) foram utilizados para verificar o modelo que melhor descreve os dados de liberação do presente trabalho.

$$Q_t = K_H \sqrt{t} \quad \text{Eq. 13}$$

( $Q_t$  a quantidade de fármaco liberada no tempo  $t$ ,  $K_H$  a constante de liberação de Higuchi).

$$Q_i^{1/3} - Q_r^{1/3} = K_s t \quad \text{Eq. 14}$$

( $Q_i$  é a quantidade inicial de fármaco na forma farmacêutica,  $Q_r$  a quantidade que resta de fármaco na forma farmacêutica ao fim do tempo  $t$  e  $K_s$  uma constante que incorpora a relação superfície/volume).

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_k t^n \quad \text{Eq. 15}$$

( $Q_t/Q_\infty$  é a fração do fármaco liberada ao longo do tempo  $t$ ,  $K_k$  representa uma constante cinética que incorpora as características estruturais e geométricas da forma de liberação controlada,  $n$  é o chamado expoente de liberação para a liberação do fármaco).

$$Q = 1 - \exp(-ab^t) \quad \text{Eq. 16}$$

( $Q$  = Quantidade de fármaco liberado;  $b$  = parâmetro relacionado ao perfil,  $a$  = parâmetro relacionado ao tempo).

#### **4.20 Análise Estatística**

Os resultados foram tratados estatisticamente pela análise de variância (ANOVA), seguida por comparações múltiplas pelo método de Tukey e o nível de significância adotado foi  $p < 0,05$ . Resultados onde o valor de  $p$  apresenta valores maiores que 0,05, indica que não houve diferença significativa nos tratamentos empregados.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Caracterização do bagaço de cana-de-açúcar e TAC

O bagaço deslignificado possui  $0,41 \% \pm 0,07$  de lignina,  $12,00 \% \pm 1,90$  hemicelulose e  $87,59 \% \pm 1,40$  celulose, o mesmo é visto na Figura 17B comparado com o bagaço bruto (Figura 17A). O acetato apresenta grau de substituição de  $2,80 \pm 0,09$ , o que o classifica como triacetato (Figura 17C), e massa molar viscosimétrica média de  $39.000 \text{ g mol}^{-1}$  (RODRIGUES FILHO et al. 2011).

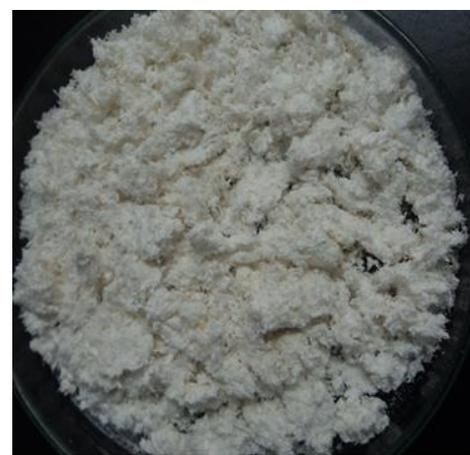
**Figura 17** – Representação fotográfica do bagaço deslignificado (A), bruto (B) e triacetato de celulose (C).



A



B



C

Fonte: A autora.

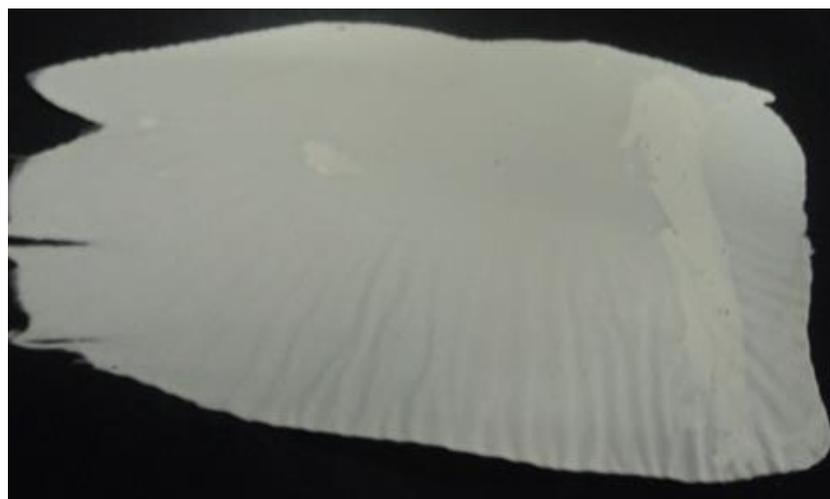
### 5.2 MEV

O estudo prévio da morfologia de filmes é essencial para sua aplicação. A sua estrutura exerce influência em várias propriedades (mecânicas, permeabilidade, difusão e liberação de fármacos). O aspecto físico (macroscópico) do filme é visto na Figura 18 e as morfologias dos filmes produzidos são apresentadas nas Figuras 19 e 20.

**Figura 18** – Representação fotográfica do aspecto físico dos filmes produzidos, (A) filme simétrico e (B) assimétrico.



A

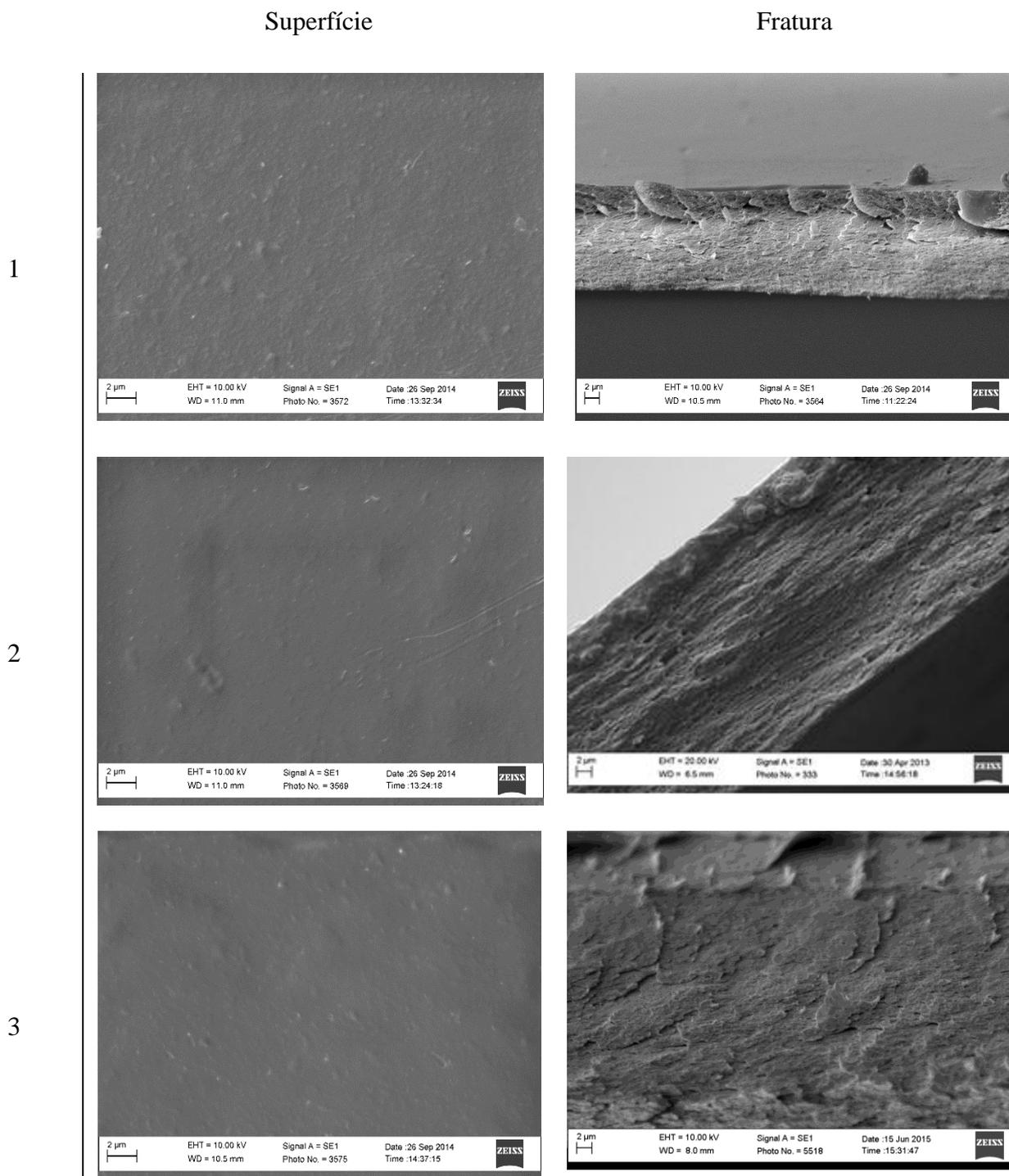


B

Fonte: A autora.

A Figura 18 apresenta a diferença no aspecto físico dos filmes produzidos. O filme produzido apenas com diclorometano e TAC é transparente, enquanto o que foi obtido a partir da formulação contendo água é opaco. Essa diferença pode ser atribuída a presença da água durante o processo de preparação e conseqüentemente na estrutura dos filmes, a qual será melhor compreendida nas microscopias observadas na Figura 20.

**Figura 19** - Microscopias dos filmes simétricos com diferentes proporções de TAC, 1 (3 %), 2 (6,5 %) e 3 (10 %). Superfícies (aumento de 10000x) e fraturas (aumento de 5000x).



Fonte: A autora.

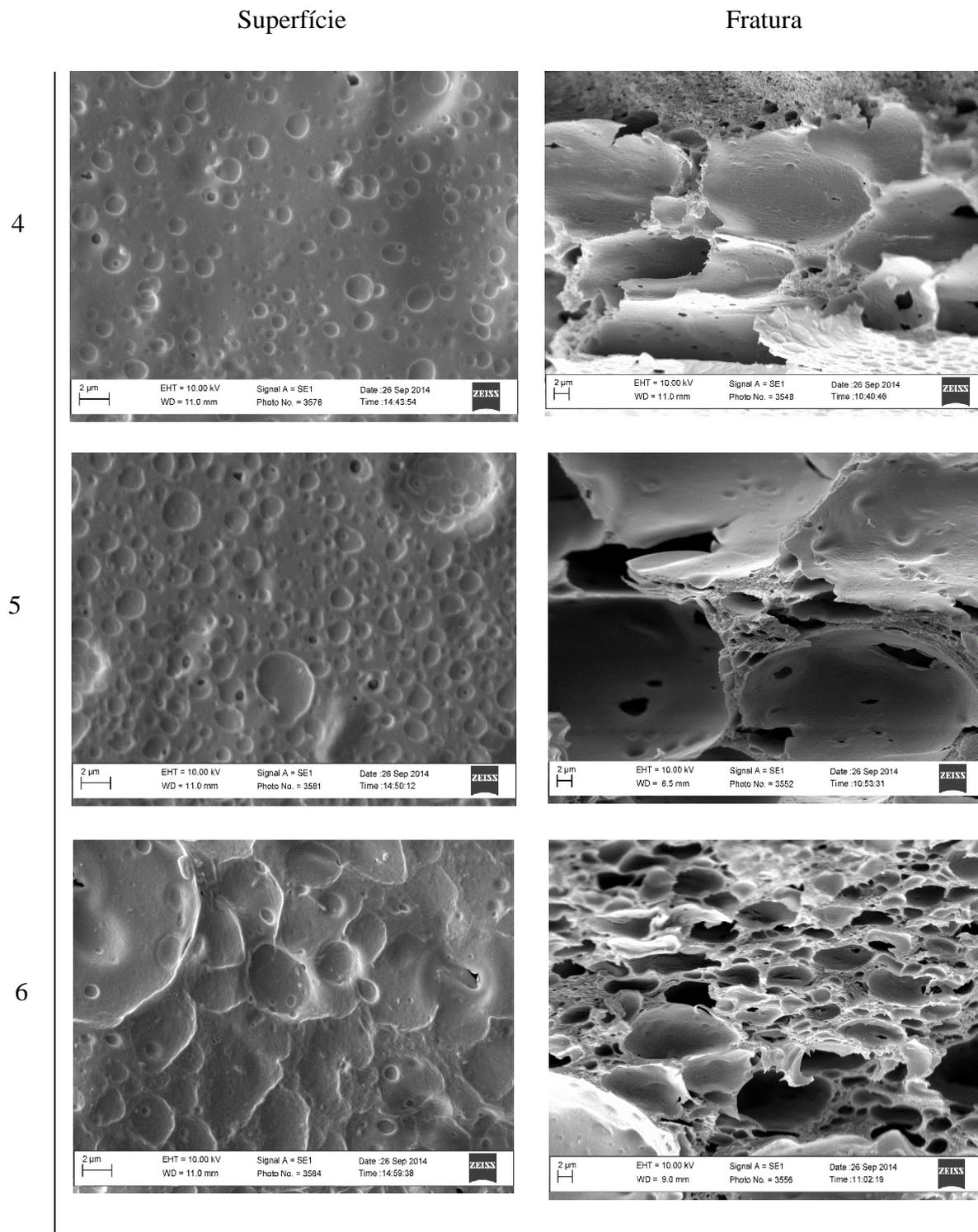
Nas microscopias vistas na Figura 19, observa-se que houve a formação de estruturas sem poros. Tanto na superfície, como na fratura, é possível ver uma morfologia densa. Diante dessas observações, os filmes de 1 a 3 são classificados como simétricos.

A técnica utilizada na produção dos filmes é a evaporação de solvente. Esse método é muito antigo na produção de filmes, foi desenvolvido no final do século XIX, apresenta vantagem como obtenção de filmes com espessura homogênea (SIEMANN, 2005). Além de apresentar baixo custo e fácil manuseio. Há vários trabalhos na literatura que usam essa técnica para a produção de filmes (CHEN et al., 2015, JALLOULI et al., 2015, MAHDAVI; SHAHALIZADE, 2015, PATIL et al., 2016, RODRIGUES FILHO et al., 2016, RUGGIERO et al., 2015).

Foram preparadas soluções com diferentes concentrações de TAC (polímero) e diclorometano (solvente), após a formação de soluções homogêneas, as mesmas foram espalhadas e o solvente evaporou em um ambiente a 25 °C. Essa etapa favorece a formação de regiões com maior densidade polimérica. À medida que ocorre a evaporação do solvente, a concentração polimérica aumenta, ocasionando a interpenetração das cadeias poliméricas e a formação de uma estrutura gelatinosa. Posteriormente, após a evaporação total do diclorometano, um filme denso é formado.

A diferença de concentração não alterou o aspecto da superfície dos filmes, apenas a espessura. O filme 1 é mais fino que os demais, como visto nas microscopias. Característica justificada pela menor quantidade de polímero presente na solução.

**Figura 20** - Microscopias dos filmes assimétricos com diferentes proporções de TAC (4 (3 %), 5 (6,5 %) e 6 (10 %)), diclorometano e água. Superfícies (aumento de 10000x) e fraturas (aumento de 5000x).



Fonte: A autora.

Diferente do que é visto na Figura 19, os filmes de 4 a 6 (Figura 20) possuem poros nas estruturas, como visto no corte transversal. Os poros possuem formas e distribuição heterogêneas. Isso classifica tais filmes como assimétricos.

O método de evaporação de solvente (SIEMANN, 2005), utilizado na preparação dos filmes assimétricos foi o mesmo utilizado com os simétricos, porém na formulação foi adicionada água, que nesta situação comporta-se como não solvente. Então, há a formação de uma dispersão, devido à imiscibilidade da água com o diclorometano. A presença da água induz a desestabilização da solução polimérica, ou seja, a solução passa a ser uma dispersão termodinamicamente instável e tende a se separar em pelo menos duas fases: rica e pobre em polímero. No processo de formação de filme, a fase rica dará origem à estrutura e a pobre formará os poros (HABERT et al., 2006).

Ao espalhar a dispersão na placa de vidro, tanto o solvente como o não solvente evaporam a 25 °C com taxas de evaporação diferentes. O diclorometano possui maior volatilidade do que a água, e isso permite uma rápida evaporação. A água por sua vez, também evapora, entretanto, mais lentamente. A evaporação de ambos favorece o aumento da concentração polimérica, ocasionando as interações físico-químicas entre as cadeias poliméricas levando a geleificação e posterior formação do filme (HABERT et al., 2006).

Em relação à concentração, houve formação de poros independente da porcentagem de polímero na formulação. Porém o filme 6, apresenta poros mais uniformes. Considerando as formulações utilizadas, a razão água/polímero é menor no filme 6, em comparação com as demais. Portanto, uma razão menor de água/TAC diminui a extensão da separação de fase, conseqüentemente, induz a formação de poros menores e mais uniformes.

### **5.3 PVA e espessura**

A PVA permite o conhecimento da capacidade de transporte e de barreira de vapor de água através dos filmes. Através do seu conhecimento, também é possível estudar as interações entre as moléculas de água e o polímero usado na preparação do filme e verificar a influência da morfologia do filme nesta propriedade. A Tabela 2 mostra os valores obtidos da espessura e da PVA dos filmes.

**Tabela 2** - Valores de PVA e da espessura dos filmes produzidos (n=3).

Morfologia	Amostras	Concentração de TAC (%)	Permeabilidade de vapor de água ( $10^{-3} \text{ g mm min}^{-1} \text{ m}^{-2} \text{ KPa}^{-1}$ )	Espessura (mm)
Simétrica	1	3	$1,5913 \pm 0,1153$	$0,01016 \pm 0,00072$
	2	6,5	$2,6634 \pm 0,4758$	$0,02082 \pm 0,00051$
	3	10	$4,8061 \pm 0,2678$	$0,03675 \pm 0,00250$
Assimétrica	4	3	$3,3676 \pm 0,1126$	$0,01880 \pm 0,00072$
	5	6,5	$4,1450 \pm 0,5056$	$0,02616 \pm 0,00330$
	6	10	$4,4112 \pm 0,2569$	$0,03404 \pm 0,00330$

Fonte: A autora.

Para facilitar a análise dos valores, as Tabela 3 e 4 trazem os valores de  $p$ .

**Tabela 3** - Valores de  $p$  obtidos a partir das comparações múltiplas entre as variáveis da permeabilidade de vapor de água dos filmes.

Comparações entre as variáveis	Valor de $p$
Concentração (3 e 6,5 %)	0,00279
Concentração (3 e 10 %)	$1,11 \times 10^{-6}$
Concentração (10 e 6,5 %)	$3,36 \times 10^{-4}$
Simétrico 3 % e Assimétrico 3 %	$9,910 \times 10^{-5}$
Simétrico 6,5 % e Assimétrico 6,5 %	0,0289
Simétrico 10 % e Assimétrico 10 %	0,208

Fonte: A autora.

**Tabela 4** - Valores de  $p$  obtidos a partir das comparações múltiplas entre as variáveis em relação à espessura.

Comparações entre as variáveis	Valor de $p$
Concentração (3 e 6,5 %)	0,01699
Concentração (3 e 10 %)	$6,180 \times 10^{-7}$
Concentração (10 e 6,5 %)	$3,484 \times 10^{-5}$
Simétrico 3 % e Assimétrico 3 %	$2,746 \times 10^{-4}$
Simétrico 6,5 % e Assimétrico 6,5 %	0,252
Simétrico 10 % e Assimétrico 10 %	0,406

Fonte: A autora.

Em relação aos valores de PVA, observou – se que a concentração e a morfologia exercem diferença nos resultados ( $p < 0,05$ ), exceto para os filmes com 10 % de TAC ( $p > 0,05$ ).

Há vários fatores que influenciam na permeabilidade de vapor de água, tais como hidrofobicidade do polímero, morfologia do filme, espessura, interações químicas presentes no sistema (SPROCKEL et al., 1990).

Os filmes assimétricos apresentaram maiores valores de PVA, em relação aos simétricos, isso mostra que a presença de poros grandes e desordenados facilita a passagem das moléculas de água através das cadeias poliméricas. Esse efeito não foi observado para os filmes com 10 % de TAC. A diferença na morfologia não exerceu diferença significativa ( $p > 0,05$ ) nos valores de PVA e espessura, possivelmente os poros com tamanho reduzido e com maior uniformidade, quando comparado com os outros filmes assimétricos (visto nas microscopias) não são suficientes para facilitar a permeação das moléculas de água como observado para os filmes 4 e 5.

Outro fator importante e que exerce influência nos valores de permeabilidade, é a espessura e conseqüentemente a concentração polimérica. A espessura exerce

influência quando filmes de mesma morfologia são comparados. Filmes mais espessos apresentaram maior permeabilidade ao vapor de água. Segundo McHugh et al. (1993), o aumento na espessura provoca maior resistência do filme à transferência de massa. Portanto, a pressão parcial de vapor interna de água aumenta, ocasionando o aumento na permeabilidade.

A capacidade de barreira de um filme polimérico é essencial para a escolha do polímero para o desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas. Alguns fármacos sofrem alterações significativas das suas propriedades, quando expostos à umidade. Situações como o processamento, estocagem e até mesmo o uso do paciente podem contribuir para exposição da forma farmacêutica à umidade, comprometendo a integridade do princípio ativo. Uma alternativa para dificultar ao máximo a absorção de água é usar um revestimento com filme polimérico. Um filme ideal para ser usado como barreira deve exibir baixa permeabilidade de vapor de água e relaxação mínima das cadeias poliméricas, impedindo a penetração das moléculas de água no interior da forma farmacêutica (MWESIGWA; BASIT, 2016).

Portanto, neste trabalho, os filmes que possivelmente serão mais adequados para proteção de uma forma farmacêutica contra a passagem de vapor de água são as amostras 1 e 2, devido aos menores valores apresentados quando comparados as demais amostras.

#### **5.4 Propriedades Mecânicas**

Revestimento com filmes deve apresentar certas características desejáveis, tais como propriedades mecânicas e de barreira melhoradas (HEINÄMÄKI et al 2015). Os dados de resistência à perfuração e alongamento na ruptura são mostrados na Tabela 5.

**Tabela 5** - Valores da resistência à perfuração e alongamento na ruptura dos filmes de TAC em diferentes concentrações (n=3).

Morfologia	Amostra	Concentração de TAC (%)	Resistência a Perfuração (MPa)	Alongamento na ruptura (%)
Simétrica	1	3	7,8094 ± 0,5879	0,7034 ± 0,08244
	2	6,5	91,6339 ± 12,0214	2,4710 ± 0,2854
	3	10	106,5801 ± 10,5226	2,7395 ± 0,4988
Assimétrica	4	3	1,6896 ± 0,1568	0,2509 ± 0,02434
	5	6,5	15,5879 ± 2,2053	1,1328 ± 0,1697
	6	10	32,8626 ± 8,4762	1,4015 ± 0,2035

Fonte: A autora.

Os valores de resistência a perfuração (RP) e alongamento na ruptura (AR) são dependentes da concentração de TAC e morfologia ( $p < 0,05$ ). Desta forma, o aumento da concentração de TAC de 3% a 6,5 % promoveu um aumento expressivo nos valores de RP (cerca de 11,8x e 9,2x) e AR (3,5x e 4,5x) para filmes simétricos e assimétricos, respectivamente.

Este comportamento é um indicativo de que o uso de maior concentração de polímero favorece a formação de cadeias poliméricas mais empacotadas, o que aumenta a ocorrência de interações químicas, ocasionando a construção de estruturas mais fortes e resistentes à ruptura. Filmes mais espessos tendem a ser mais resistente a perfuração (MORENO, 2016).

No entanto, o aumento da concentração de TAC de 6,5% para 10% nos filmes simétricos não causou uma melhoria significativa nas propriedades mecânicas ( $p > 0,05$ ) e para os filmes assimétricos o aumento foi menos pronunciado (cerca de 2,0x para RP e 1,2x para AP), quando comparado com a diferença dos valores de RP dos filmes 3 e 6,5 %.

Os resultados mostram uma tendência a proporcionalidade entre a concentração e RP de um filme polimérico. Porém filmes produzidos com 10 % de TAC não tiveram melhorias significativas na resistência a perfuração. Filmes com 6,5 %

possuem cadeias poliméricas empacotadas com espaços intermoleculares maiores, que deve permitir um rearranjo estrutural devido à aplicação da força durante o ensaio de resistência a ruptura (FELTON, 2007). Já em concentrações mais elevadas (10%), ocorre maior empacotamento das cadeias poliméricas, o que contribui para interações intermoleculares (ligações de hidrogênio) mais fortes, ocasionando um filme menos flexível e quebradiço.

Em relação à morfologia, o filme simétrico possui maior resistência à perfuração. Os valores apresentados para tais filmes são, em média, 5 vezes maiores quando comparados aos filmes assimétricos, o qual possui poros com tamanho e distribuição desorganizados. Essa heterogeneidade na estrutura provoca uma diminuição à resistência de perfuração, devido a presença de regiões com baixas densidade polimérica (BASTOS et al., 2016).

### **5.5 Avaliação da Força Mucoadesiva**

O conhecimento da propriedade mucoadesiva de formas farmacêuticas para administração oral, bucal e nasal é uma importante ferramenta para avaliar a habilidade de esses sistemas aumentarem a taxa de permeação e absorção através do tecido epitelial, aumentando a biodisponibilidade. Isso só ocorre devido ao maior contato por um longo período de tempo entre as cadeias poliméricas e a mucina (AMEYE et al., 2002). Neste sentido, propriedades do polímero, tais como a presença de grupos funcionais específicos e flexibilidade de suas cadeias são cruciais para o estabelecimento do processo de mucoadesão. (DODOU et al., 2005). Dados da força mucoadesiva e o trabalho são mostrados na Tabela 6.

**Tabela 6** - Performance mucoadesiva dos filmes (n=3).

Morfologia	Concentração de TAC (%)	Força (N)	Trabalho (N/s)
Simétrica	3	5,9133 ± 1,1040	2,5618 ± 0,7290
	6,5	5,9493 ± 0,4378	2,3205 ± 0,5796
	10	5,9138 ± 0,9780	3,2978 ± 0,5360
Assimétrica	3	5,6953 ± 0,1786	3,4777 ± 0,1530
	6,5	6,9068 ± 0,5355	3,0635 ± 0,1993
	10	5,9750 ± 0,3993	3,1455 ± 0,6955

Fonte: A autora.

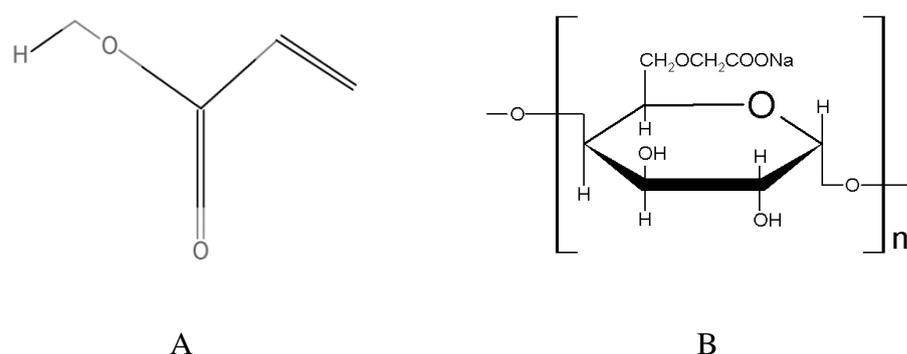
Propriedades mucoadesivas são avaliadas a partir de medidas da força máxima de destacamento entre o disco de mucina e o filme polimérico. Os valores obtidos revelam que a mucoadesão dos filmes de TAC independem da concentração polimérica e morfologia ( $p > 0,05$ ).

A mucoadesão é muito abordada na literatura e seu mecanismo ainda não está totalmente explicado. Há vários trabalhos que discutem os fatores que influenciam na mucoadesão. Varum et al. (2008), Carvalho et al. (2014), Smart (2005), Lopes et al. (2016), Patil et al. (2016), Russo et al. (2016) e Sosnik et al. (2014) abordam teorias eletrônicas (interação elétrica), de adsorção, de umedecimento e de difusão para explicar esse processo. Em alguns casos, uma combinação de várias teorias poderá ajudar a compreender a mucoadesão.

O muco é composto por glicoproteína, lipídios, sais inorgânicos e água. A mucina é uma glicoproteína com grandes quantidades de serina, treonina e prolina. Ela possui uma estrutura molecular complexa, apresentando grupos funcionais como a amina, amida, carboxila e hidroxila (CARVALHO et al. 2014). Já o triacetato de celulose é um polímero com grupos acetilas e hidroxila. Diante das propriedades do polímero e da mucina, a teoria que melhor explica esta mucoadesão é a de adsorção, pois esta teoria é baseada na ocorrência de ligações de hidrogênio e forças de van der Waals (SMART, 2005).

Há trabalhos na literatura que relatam o uso do método baseado na força de destacamento. Eouani et al. (2001) estudaram a performance mucoadesiva de alguns polímeros, tais como, filmes de carbopol 971P (Figura 21A) e carboximetilcelulose sódica (Figura 21B). Eles avaliaram a força mucoadesiva em função do tempo de contato. Considerando o maior período, 30 minutos, os valores obtidos foram 4,47 e 0,49 N, respectivamente. Já nesse trabalho, os valores de todas as amostras foram superiores quando comparado com os disponíveis na literatura, e o tempo de contato foi apenas 100 s. Comparando as estruturas desses monômeros com a estrutura do TAC, a maior adesão da mucina com os filmes de TAC deve-se à diferença nas estruturas químicas. A presença de grupos acetilas favorece maior ocorrência de interações entre a mucina e o TAC. Os resultados mostraram que o triacetato de celulose possui grande potencial para ser usado como mucoadesivo.

**Figura 21** - Representação das estruturas dos monômeros de carbopol (A) e carboximetilcelulose sódica (B).



Fonte: A autora, adaptado de *Open Chemistry Database*.

A mucoadesão foi avaliada também a partir do teste *ex vivo*. No final do experimento, 100 % das micropartículas revestidas permaneceram fortemente aderidas a mucosa do porco, o que demonstra a mucoadesão das partículas revestidas com TAC. No trabalho de Boni et al. (2016) as partículas de goma gelana (as quais não possuíam nenhum tipo de revestimento) também apresentaram 100 % de adesão no pedaço do intestino de porco

No trabalho de Kulkarni et al. (2016) foi estudado a mucoadesão de micropartículas de quitosana a partir do mesmo método usado neste trabalho. Eles

observaram que em média, 70 % das micropartículas adicionadas no pedaço de intestino permaneceram aderidas. Possivelmente, as interações químicas presente entre a mucina e TAC são mais forte do que com a quitosana, devido as diferenças das estruturas de cada polímero.

### 5.6 Digestão Enzimática

Entre outras funções, o revestimento a partir de filmes poliméricos pode oferecer proteção adicional às formas farmacêuticas contra a degradação enzimática, que pode ocorrer durante seu percurso no trato gastrointestinal. Assim materiais de revestimento devem ser pouco solúveis em meio ácido, o qual corresponde ao ambiente gástrico e ter alta resistência à degradação (DRECHSLER et al., 2014).

O teste de digestão enzimática utilizando pancreatina, uma enzima complexa que compreende amilase, lipase e protease, foi realizado para simular a digestão no intestino delgado, a fim de avaliar a capacidade protetora dos filmes de TAC (FREIRE et al., 2009). A tabela 7 apresenta os valores para TAC digerido após todo o período de incubação.

**Tabela 7** - Porcentagem de TAC digerido após a incubação (n=3).

Morfologia	Concentração de TAC (%)	Teor de glicose dissolvida em 180 s
Simétrica	3	2,227 ± 0,52
	6,5	1,133 ± 0,14
	10	0,9360 ± 0,01
Assimétrica	3	1,334 ± 0,04
	6,5	0,7090 ± 0,01
	10	0,6170 ± 0,01

Fonte: A autora.

De acordo com os valores observados na Tabela 6, em geral todos os filmes foram muito resistentes a degradação enzimática. O valor de TAC digerido após 180 minutos de incubação oscilou entre 0,6 e 2,0 %, isso significa que cerca de 98 % da

estrutura do filme permaneceu intacto, podendo oferecer uma proteção a forma farmacêutica.

O aumento da concentração de TAC promoveu uma discreta redução da digestão enzimática, pois uma estrutura mais densa e empacotada é formada, dificultando o acesso das enzimas às ligações glicosídicas (MENEGUIN et al., 2014).

Em relação a morfologia dos filmes, foi observado uma redução de TAC digerido dos filmes assimétricos em relação aos simétricos. A presença dos poros favorece maior flexibilidade polimérica das cadeias, o que permite uma reorganização da rede, restringindo a digestão enzimática (MENEGUIN et al., 2014).

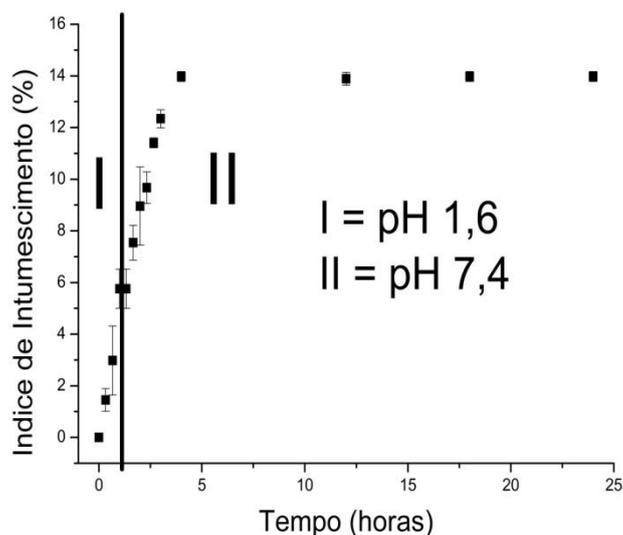
Considerando que a pancreatina está presente no processo de digestão que ocorre no intestino delgado, esses resultados sugerem que filmes de TAC são materiais promissores para a produção de formas farmacêuticas de liberação colônica.

### **5.7 Teste de Dissolução e Índice de Intumescimento**

A partir dos testes realizados anteriormente foi escolhida a amostra 2, a qual contém 6,5 % de TAC, para realizar o revestimento das partículas de gelana. A escolha foi feita baseada nos resultados de PVA e RP, nos quais a concentração e morfologia exerceram maior influência nos resultados obtidos. Os resultados de PVA mostraram que os filmes simétricos e com menores concentrações de TAC são menos permeáveis ao vapor de água e os valores de RP apontaram que o filme simétrico e com 6,5 % de TAC apresenta melhor performance. O revestimento de uma microcápsula poderá oferecer desde efeitos estéticos até atuar na melhoria do desempenho da forma farmacêutica. Diante disso, é de extrema importância conhecer o comportamento do polímero usado, em meios que simulam o trato gastrointestinal e avaliar sua capacidade de hidratação.

O filme selecionado apresentou 2,01 % de dissolução em pH ácido (1,6) após 120 min experimento, e em meio básico (7,4) 1,34 % após 180 min. Os resultados de dissolução mostram a baixa quantidade de filme de TAC dissolvida, tanto em meio ácido, quanto em básico. O índice de intumescimento do filme de TAC em meio ácido e básico são vistos na Figura 22.

**Figura 22** – Representação gráfica do perfil de Intumescimento em meio ácido (Ih) e básico (23h) do filme 2 (simétrico, 6,5 % de TAC) utilizado no revestimento.



Fonte: A autora.

Durante a primeira hora do experimento, quando o filme permaneceu imerso em meio ácido, o Ii aumentou gradativamente. Nas duas horas seguintes, já em pH neutro, Ii continua a aumentar, e a partir da terceira hora, a quantidade de água absorvida permanece constante em aproximadamente 14 %, valor baixo ao ser comparado com a literatura. Boni et al. 2016 verificou que partículas de GG apresentam intumescimento de aproximadamente 300 % em 90 min de experimento, Meka et al. (2014) observou um intumescimento médio de 85 % para comprimidos de óxido de polietileno em 12 horas.

O Ii e a dissolução são propriedades relacionadas com as características do polímero. O TAC possui caráter hidrofóbico e conseqüentemente, insolúvel em água, o que dificulta a penetração de água nas cadeias poliméricas e também a dissolução das cadeias em meio aquoso.

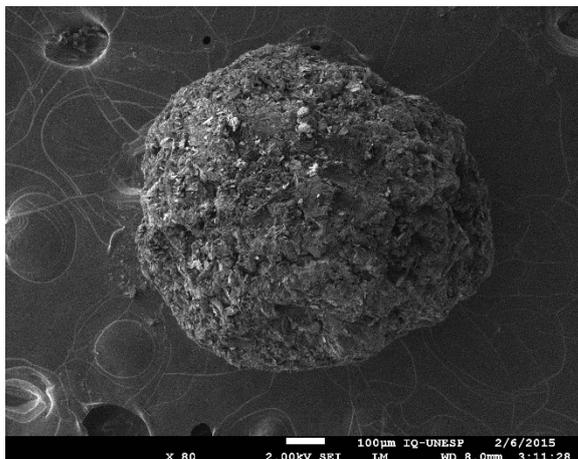
Ambos os resultados são importantes para a aplicação de um material como revestimento. A forma farmacêutica que atuará no intestino necessitará de uma proteção gástrica, por isso, é desejável que o material usado para revestimento seja resistente em meio ácido, características apresentadas pelo TAC.

O índice de intumescimento é muito importante no estudo das matrizes poliméricas, já que avalia a capacidade de hidratação do polímero, propriedade que exerce efeito pronunciado no controle da cinética de liberação do fármaco incorporado. O conhecimento do índice de intumescimento pode representar o primeiro passo para a compreensão do modelo matemático adequado para a cinética de liberação modificada de fármaco (MUNDARGI et al., 2007; PREZOTTI et al., 2012).

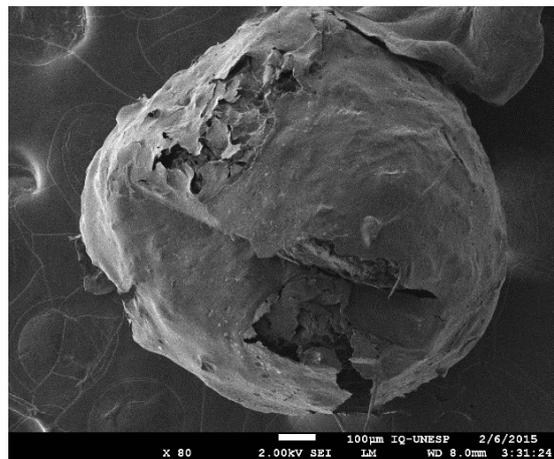
### **5.8 Revestimento das Partículas de Goma Gelana**

O revestimento foi realizado a partir do método de imersão e posterior secagem. As partículas apresentam tamanho médio de 900  $\mu\text{m}$  e não forma aglomerados. As partículas de GG com e sem revestimento são vistas na Figura 23.

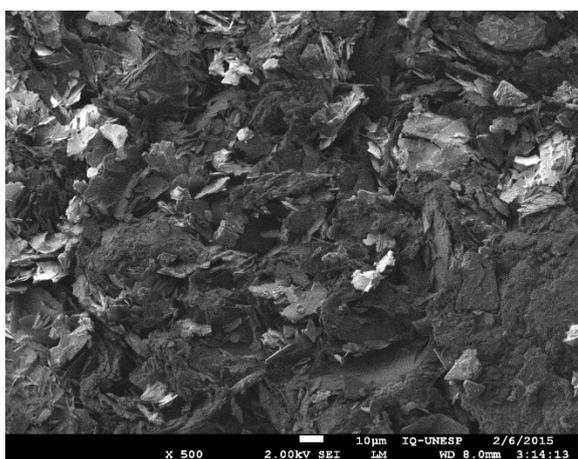
**Figura 23** - Microscopia das partículas sem e com revestimento, A e B, respectivamente, com ampliação de 80x. Ampliação de 500x das superfícies das partículas sem revestimento (C), e com revestimento (D).



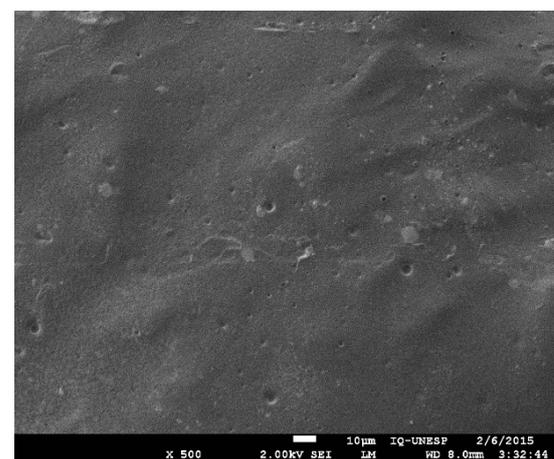
A



B



C



D

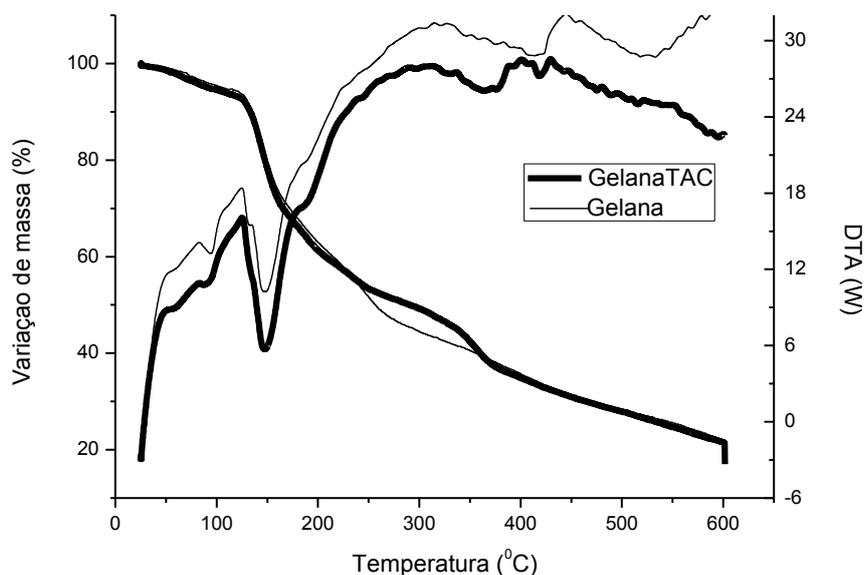
Fonte: A autora.

As figuras 23A e B mostram as partículas sem e com revestimento. As partículas sem revestimento apresentam uma estrutura porosa e irregular, como observado também por Prezotti et al. (2014). Neste trabalho, os autores observaram que esta morfologia heterogênea das partículas de GG é devida à presença do fármaco CET, que é inserido entre as cadeias poliméricas provocando uma desordem na estrutura. Já as partículas revestidas apresentaram uma superfície com uma morfologia densa, que é devida à presença do filme formado de TAC durante o revestimento. Esta diferença na morfologia é evidenciada nas figuras C e D.

## 5.9 Análise Térmica

Neste trabalho, as técnicas DTA e TGA foram usadas para conhecer o comportamento térmico do material. A partir destas técnicas, estudou-se a influência do revestimento com TAC nas propriedades térmicas das partículas de GG com CET. As curvas de TGA e DTA (Análise Térmica Diferencial) são vistas na Figura 24.

**Figura 24** - Curvas de TGA e DTA das partículas de goma gelana incorporadas com cetoprofeno com e sem revestimento.



Fonte: A autora.

Na Figura 24 são apresentadas as curvas de variação de massa em função da temperatura das partículas com e sem revestimento. Em ambas as curvas os eventos térmicos são basicamente semelhantes.

Em ambas as curvas de DTA são observadas discretos picos endotérmicos em aproximadamente 80 °C que é atribuído à fusão do CET (PREZOTTI et al. 2014), presente em ambas as amostras.

Em aproximadamente 100 °C é observado cerca de 10 % de perda de massa, que é atribuída à dessorção de água presente na GG e também no TAC. Esse evento é

confirmando nas curvas de DTA, onde é observado um pico em aproximadamente 100 °C.

A partir de 150 °C inicia a decomposição térmica das cadeias polimérica da GG (aproximadamente 40 % de perda de massa), seguida pela degradação do fármaco CET (PREZOTTI et al. 2014). Tais eventos também são observados nas curvas de DTA.

As curvas de TGA apresentam diferença apenas no intervalo de 250 a 350 °C. A partícula revestida com TAC mostrou menor perda de massa em relação à amostra sem revestimento. Em 300 °C a partícula com TAC perdeu aproximadamente 50 % de massa, enquanto a sem TAC apresentou perda de 56 %. Esses resultados de análise térmica mostram que a presença do TAC não prejudica a estabilidade térmica das partículas de GG.

A análise térmica é importante no estudo de formas farmacêuticas, pois é capaz de fornecer informações sobre a qualidade do produto final, seja quanto à eficácia terapêutica do medicamento ou à estabilidade do mesmo ao longo do prazo de validade. Além disso, avalia a pureza, identifica a ocorrência de polimorfismo, instabilidade, decomposição térmica de fármacos e compatibilidade da formulação farmacêutica (MUCHA et al., 2016, OLIVEIRA et al., 2011).

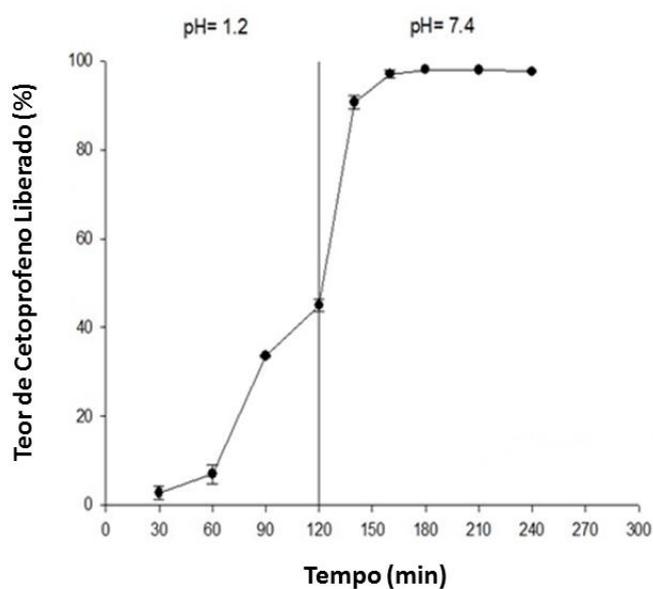
O estudo da compatibilidade entre o fármaco e o excipiente é uma importante fase no desenvolvimento de uma forma farmacêutica. Interações físico-químicas podem ocorrer e afetar a estrutura química, estabilidade e biodisponibilidade do fármaco, e conseqüentemente sua eficácia terapêutica (TITA et al., 2011).

As curvas de TGA deste trabalho não apresentam nenhum pico que pode ser atribuído à algum evento térmico relacionado a possível incompatibilidade entre TAC, GG e CET.

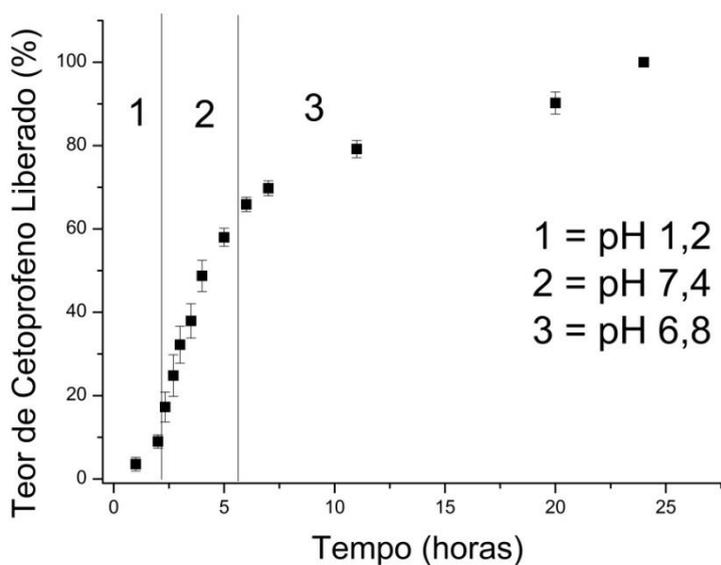
### 5.10 Liberação *in vitro* do cetoprofeno a partir das partículas de goma gelana revestidas com TAC

O perfil da liberação do CET a partir das partículas de GG revestidas é apresentado na Figura 25.

**Figura 25** - Perfil de liberação *in vitro* do cetoprofeno a partir de partículas de goma gelana sem (A) e com (B) revestimento de TAC.



A



B

Fonte: A (Boni et al., 2016) e B (A autora).

Nos primeiros 120 minutos de experimentos,  $8,9 \% \pm 1,59$  do fármaco foram liberados em meio ácido (pH 1,2). Em tampão fosfato (pH 7,4), com 120 min,  $39,83 \% \pm 4,11$  de fármaco foram liberados, já com 360 min a quantidade de liberação é de  $65,9 \%$ . Com mudança do meio de liberação para tampão fosfato com pH 6,8,  $100 \% \pm 1,45 \times 10^{-5}$  do fármaco foi liberado a partir das micropartículas com 24 horas de experimento.

A taxa de dissolução do CET em meio ácido foi significativamente menor (aproximadamente 5,3 vezes) do que a observada por Boni et al. (2016), onde o fármaco foi liberado a partir de partículas de GG sem revestimento. BONI et al. (2016) observaram que 100 % do fármaco foram liberados em 4 horas de experimento, enquanto que no presente trabalho, foi necessário 24 horas para total liberação. Esse resultado evidencia a capacidade de revestimento do TAC, além de reduzir a taxa de liberação do CET no meio ácido. Angadi e colaboradores (2011) também observaram que um revestimento feito com ácido esteárico em micropartículas de gelatina e quitosana, preparadas pelo método de emulsão, reduziu a liberação do fármaco isoniazida.

A liberação de fármaco ocorre a partir do contato da matriz polimérica com o meio da liberação. Cada polímero apresentará um comportamento diferente, o qual depende das suas propriedades físico-químicas.

As micropartículas são compostas por um polímero hidrofílico (GG) que é capaz de sofrer intumescimento de aproximadamente 303 % como visto no trabalho de Boni et al. (2016), permitindo a mobilidade de cadeias poliméricas; o que favorece a difusão do fármaco através da matriz e consequentemente sua dissolução.

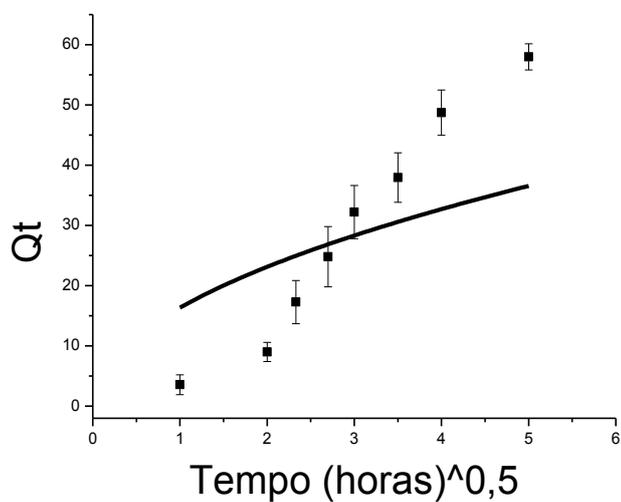
O TAC é um polímero hidrofóbico, apresentou baixos valores de índice de intumescimento, dissolução e digestão enzimática, então filmes de TAC se comportam como uma barreira física, dificultando a passagem do fármaco para o meio de dissolução. Esse efeito também foi observado no trabalho de Mundargi e colaboradores (2007), onde polímeros hidrofóbicos apresentaram baixos valores de liberação de fármaco.

Diante do comportamento de ambos os polímeros envolvidos no processo, a liberação prolongada do CET que ocorreu a partir das partículas revestidas, é devida ao fato do TAC se comportar como barreira, pois dificulta a passagem do fármaco, que por sua vez tem que difundir pelas cadeias densas do filme para ser liberado na solução.

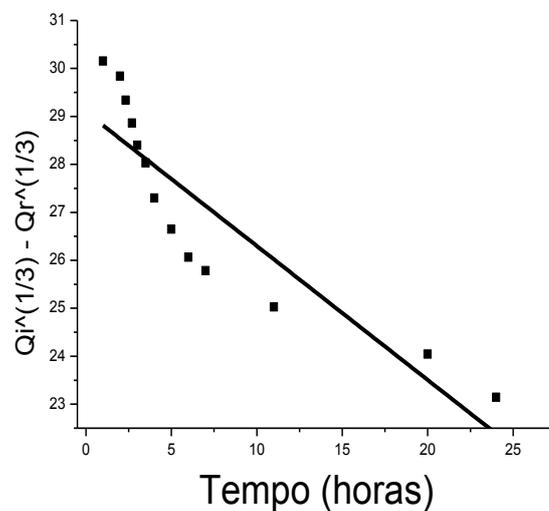
### **5.11 Análise dos Mecanismos de Liberação de Fármaco**

Na literatura há vários modelos matemáticos que auxiliam no entendimento dos mecanismos de liberação (COSTA; LOBO, 2001). O critério para a escolha do mecanismo que melhor explica é baseado no valor do coeficiente de determinação ( $r^2$ ), obtido através de regressão linear e indica a melhor correlação dos dados de liberação. A Figura 26 apresenta os gráficos obtidos a partir da equação de cada modelo usado e a Tabela 8 mostra os valores de  $r^2$  obtidos a partir de tais equações.

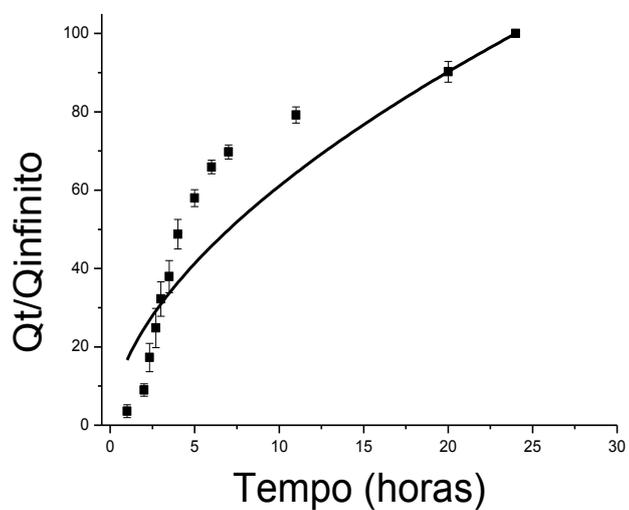
**Figura 26** - Gráficos obtidos a partir das equações de modelos usados para explicar o mecanismo da liberação do cetoprofeno a partir das partículas de goma gelana revestidas com TAC, (A) Higuchi, (B) Hixson-Crowell, (C) Korsmeyer-Peppas e (D) Weibull.



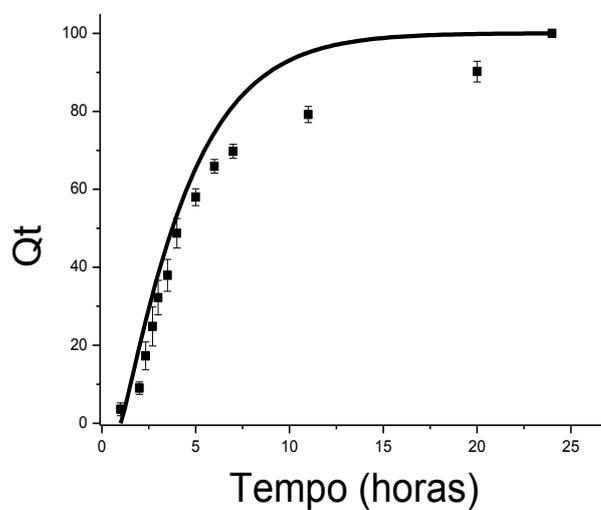
A



B



C



D

Fonte: A autora.

**Tabela 8** – Valores de  $r^2$  obtidos a partir da regressão linear das curvas da Figura 26.

Modelos	Valor de $r^2$
Modelo de Higuchi	0,5118
Modelo de Hixson - Crowell	0,7874
Modelo de Korsmeyer - Peppas	0,9354
<b>Modelo de Weibull</b>	<b>0,9686</b>

Fonte: A autora.

De acordo com os valores de  $r^2$ , a melhor correlação é obtida para o Modelo de Weibull (Eq. 16). Na equação 16, tem-se o coeficiente  $b$ , que indica o mecanismo de liberação. Quando  $b < 0,75$  indica difusão Fickiana (polímero permanece inalterado), já para  $0,75 < b < 1,0$  é não Fickiana (as cadeias poliméricas sofrem relaxamento), e valores maiores que 1, é um mecanismo complexo, podendo ser influenciado por uma mistura de erosão, intumescimento e difusão (PAPADOPOULO et al., 2006). O valor obtido foi 1,137, o que indica um processo de liberação complexo, é um mecanismo influenciado pelo fato da matriz ser composta de dois polímeros com propriedades diferentes. A GG, de acordo com a literatura, apresenta um intumescimento de 300 % (BONI et al., 2016), o TAC, como mostrado nos resultados desse trabalho, apresentou um teor de inchamento de aproximadamente 14 %. As cadeias poliméricas da GG em solução aquosa relaxam, favorecendo a mobilidade das moléculas do fármaco, porém, esse efeito é reduzido quando as mesmas atingem o revestimento de TAC, pois o mesmo sofre baixo intumescimento e suas cadeias permanecem intactas, dificultando a passagem das moléculas, e conseqüentemente, sua liberação.

Portanto, considerando que um mecanismo complexo pode ser influenciado por erosão, intumescimento e difusão, ou uma mistura dos três, a liberação prolongada estudada neste trabalho, possivelmente é influenciada por uma combinação de intumescimento das cadeias de GG e por difusão do fármaco através das cadeias de TAC. A hipótese de ocorrência de erosão pode ser descartada, visto que nos testes de

intumescimento não houve detecção de perda de massa, logo não há ocorrência de erosão.

## 6 CONCLUSÕES

Filmes de triacetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar foram preparados com diferentes morfologias (com e sem água, que atua como não solvente) e concentrações (3; 6,5 e 10 %) de TAC e caracterizados pelas técnicas de MEV, PVA, RP, FM e DE. De acordo com os resultados de MEV observou a formação de filmes simétricos, com estruturas densas (ausência de água) e filmes assimétricos, porosos (presença de água). Nos filmes assimétricos, à medida que a razão água/polímero diminui, são formados poros menores e mais organizados. Os filmes simétricos apresentaram menores valores de PVA (exceto para os filmes de 10 % de TAC) e maior resistência a perfuração, quando comparados com os assimétricos. Todos os filmes de TAC apresentaram valores de força mucoadesiva superiores àqueles disponíveis na literatura. O filme simétrico com 6,5 % de TAC foi selecionado para o revestimento das partículas de GG incorporadas com CET. O filme apresentou baixos valores de digestão enzimática, de permeabilidade de vapor de água, de dissolução e de intumescimento, o que mostra seu potencial para modificação da liberação de formas farmacêuticas. O revestimento foi observado a partir das imagens de MEV. Os resultados de análise térmica indicaram que a presença de TAC não influencia a estabilidade térmica das partículas de GG. Por fim, os resultados de liberação prolongada do CET mostraram que as partículas revestidas liberaram 100 % do fármaco durante 24 horas, enquanto as mesmas, sem revestimento, liberaram a mesma quantidade em 4 horas aproximadamente. De acordo com o estudo cinético, o mecanismo de liberação do CET segue uma difusão com mecanismo complexo. Os resultados obtidos neste trabalho mostraram o potencial de um material obtido a partir de um resíduo agroindustrial para aplicação no setor farmacêutico, devido suas propriedades de barreira, revestimento e mucoadesiva.

## REFERÊNCIAS

- ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas – NBR 7730- Pasta celulósica - Determinação da viscosidade em solução de cuproetilenodiamina (CUEN) com viscosímetro do tipo capilar.
- AGUIAR, G. P. S.; LIMBERGER, G. M.; SILVEIRA, E. L. Alternativas tecnológicas para o aproveitamento de resíduos provenientes da industrialização de pescados. *Interdisciplinar: Revista Eletrônica da UNIVAR, Brasil*, v. 1, n. 11, p. 219-225, 2014.
- ALEXANDRINO, A. M. et al. Aproveitamento do resíduo de laranja para a produção de enzimas lignocelulolíticas por *Pleurotus ostreatus* (Jack:Fr). *Ciência e Tecnologia de Alimentos, Brasil*, v. 27, n. 2, p. 364-368, Jun. 2007.
- AMARAL, M. H. A. R., *Estudo do naproxeno em formas de aplicação cutânea*. 159f. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade) - Universidade do Porto, Porto, 1997.
- AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS – ASTM – Standard test methods for water vapor transmission of material. Philadelphia, 1996. NORMA ASTM E96-E95.
- AMEYE, D. et al. *Ex vivo* bioadhesion and *in vivo* testosterone bioavailability study of different bioadhesive formulations based on starch-g-poly(acrylic acid) copolymers and starch/poly(acrylic acid) mixtures. *Journal of Controlled Release, Holanda*, v. 79, n. 1-3, p. 173-182, Fev. 2002.
- ANGADI, S. C.; MANJESHWAR, L. S.; AMINABHAVI, T. M. Stearic Acid-Coated Chitosan-Based Interpenetrating Polymer Network Microspheres: Controlled Release Characteristics. *Industrial & Engineering Chemistry Research, EUA*, v. 50, n. 8, p. 4504-4514, Mar. 2011.
- AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*, 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BHARGAVA, H.N.; GARG, A.; GUPTA, M., Effect of formulation parameters on the release characteristics of propranolol from asymmetric membrane coated tablets. *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Holanda*, v. 67, n. 3, p. 725–731, Nov. 2007.
- BASTOS, M. S. R. et al. Physical and mechanical testing of essential oil-embedded cellulose ester films. *Polymer Testing, Inglaterra*, v. 49, p. 156-161, Fev. 2016.
- BONI, F. I; PREZOTTI, F. G; CURY, B. S. F. Gellan gum microspheres crosslinked with trivalent ion: Effect of polymer and crosslinker concentrations on drug release and mucoadhesive properties. *Drug Development and Industrial Pharmacy, EUA*, v. 42, n. 8, p. 1283-1290, Ago. 2016.

BUNHAK et al., Influência do sulfato de condroitina na formação de filmes isolados de polimetacrilato: avaliação do índice de intumescimento e permeabilidade ao vapor d'água. *Química Nova*, Brasil, v. 30, n. 2, p. 312-317, Abr. 2007.

CACCAVO, D. et al. Understanding the adhesion phenomena in carbohydrate-hydrogel-based systems: Water up-take, swelling and elastic detachment. *Carbohydrate Polymers*, Inglaterra, v. 131, n. 20, p. 41-49, Out. 2015.

CARVALHO, F. C. et al. Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Brasil, v. 46, n. 1, 1 – 17, Mar. 2010.

CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas bio (muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos: propriedades, metodologias e aplicações. *Polímeros*, Brasil, v. 24, n. 2, p. 203-214, 2014.

CHAN, S. Y. et al. The characterization and dissolution performances of spray dried solid dispersion of ketoprofen in hydrophilic carriers. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Ásia, v. 10, n. 5. p. 372-385, Out. 2015.

CERQUEIRA, D. A.; RODRIGUES FILHO, G.; ASSUNÇÃO, R. M. N. A New Value for the Heat of Fusion of a Perfect Crystal of Cellulose Acetate. *Polymer Bulletin*, EUA, v. 56, n. 4, p. 475-484, Mar. 2006.

CERQUEIRA, D. A.; RODRIGUES FILHO, G.; MEIRELES, C. S. Optimization of sugarcane bagasse cellulose acetylation. *Carbohydrate. Polymer*, Inglaterra, v. 69, n. 3, p. 579-582, Jun. 2007.

CERQUEIRA, D. A. Synthesis and properties of polyaniline – cellulose acetate blends: the use of sugarcane bagasse waste and the effect of the substitution degree. *Carbohydrate Polymer*, Inglaterra, v. 78, n. 3, p. 402-408, 2009.

CERQUEIRA, D. A. Caracterização do acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por <sup>1</sup>H-RMN. *Polímeros*, Brasil, v. 20, n. 2, p. 85-91, Jun. 2010.

CHEN, Q. G. et al. Water vapor permeation through cellulose acetate membranes and its impact upon membrane separation performance for natural gas purification. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 487, n. 1, p. 249-255, Ago. 2015.

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. Acompanhamento de safra brasileira: cana-de-açúcar, terceiro levantamento, dezembro/2008 - Companhia Nacional de Abastecimento/ CONAB 2008, Brasília (Disponível em [http://www.conab.gov.br/conabweb/download/safra/estudo\\_safra.pdf](http://www.conab.gov.br/conabweb/download/safra/estudo_safra.pdf)).

COMPANHIA NACIONAL DE ABASTECIMENTO. Acompanhamento de safra brasileira: cana-de-açúcar, terceiro levantamento, dezembro/2015 - Companhia Nacional de Abastecimento/ CONAB 2015, Brasília (Disponível em [http://www.conab.gov.br/OlalaCMS/uploads/arquivos/16\\_04\\_18\\_14\\_27\\_15\\_boletim\\_ca\\_na\\_portugues\\_-\\_1o\\_lev\\_-\\_16.pdf](http://www.conab.gov.br/OlalaCMS/uploads/arquivos/16_04_18_14_27_15_boletim_ca_na_portugues_-_1o_lev_-_16.pdf)).

CORONATO, R. M. S. *Efeito da goma gelana em sistemas amido-água e amido-leite*. 81f. Dissertação ( Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos), Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2010.

CORTEZ, P. A. M., FERRARI, G.F., A importância do revestimento entérico em cápsulas e diclofenaco de sódio. *UNINGÁ Review*, Brasil, v. 3, p. 5-16, Abr. 2010.

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

CHEN, J. et al. Water vapor permeation through cellulose acetate membranes and its impact upon membrane separation performance for natural gas purification. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 487, n. 1, p. 249-255, Ago. 2016.

CRUZ, A. C. 67f. *Síntese e caracterização de partículas de acetato de celulose, a partir do caroço de manga, para produção de matrizes de liberação controlada de drogas*. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2010.

CRUZ, A. C. et al. Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados. *Química Nova*, Brasil, v. 34, n. 3, p. 385-389, Jan. 2011.

D'ALMEIDA, M. L. O. *Celulose e papel: tecnologia de fabricação da pasta celulósica*. São Paulo: IPT, 1988.

DODOU, D.; BREEDVELD, P.; WIERINGA, P.A. Mucoadhesives in the gastrointestinal tract: revisiting the literature for novel applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Holanda, v. 60, n. 1, p. 1-16, Mai. 2005.

DOLAN, L. C. et al. Two new nontoxic, non-pathogenic strains of *Sphingomonas elodea* for gellan gum production. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, EUA, v. 78, p. 37-44, Jul. 2016.

DRECHSLER, M. et al. Development and evaluation of chitosan and chitosan/Kollicoat Smartseal 30 D film-coated tablets for colon targeting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Holanda, v. 88, n. 3, p. 807-815, Nov. 2014.

EOUANI, C. et al. In-vitro comparative study of buccal mucoadhesive performance of different polymeric films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Holanda, v. 52, n. 1, p. 45-55, Jul. 2001.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA ( Brasil). *Farmacopéia brasileira*. Brasília: Anvisa, 2010. 546p. v.1.

FELTON, L. A. Characterization of Coating Systems. *AAPS PharmSciTech*, EUA, v. 8, n. 4, p. 1-9, Dez. 2007.

FELTON, L. A. Mechanisms of polymeric film formation. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 457, n. 2, p. 423-427, Dez. 2013.

FREIRE, A. C. et al. Liberação específica de fármacos no cólon por via oral. II - Tipos de sistemas utilizados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Brasil, v. 42, n. 3, p. 337-355, Set. 2006.

FREIRE, A. C. et al. Starch-based coatings for colon-specific delivery. Part II: Physicochemical properties and *in vitro* drug release from high amylose maize starch films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Holanda, v. 72, n.3, p. 587-594, Ago. 2009.

FISCHER, S. et al. Properties and Applications of Cellulose Acetate. *Macromolecular Symposia*, EUA, v. 262, n. 1, p. 89-96, Jan. 2008.

GURGEL, L. V. A. *Mercurização e modificação química de celulose e bagaço de cana-de-acúcar com anidrido succínico e trietilenotetramina: preparação de novos materiais quelantes para a adsorção de Pb(II), Cd(II), Cr(VI) e Cu(II)*. 203f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2007.

HABERT, A. C.; BORGES, C. P.; NOBREGA, R. *Processos de separação por membranas*. Rio de Janeiro: E-papers, 2006.

HEINÄMÄKI, J. et al. Suberin fatty acids isolated from outer birch bark improve moisture barrier properties of cellulose ether films intended for tablet coatings. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 489, n. 1-2, p. 91-99, Jul. 2015.

IDRIS, A.; YET, L. K. The effect of different molecular weight PEG additives on cellulose acetate asymmetric dialysis membrane performance. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 280, n. 1-2, p. 920-927, Set. 2006.

JALLOULI, Y. et al. Preparation of polymeric fenofibrate formulations with accelerated drug release: Solvent evaporation versus co-grinding. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, France, v. 30, p. 397-407, Dez. 2015.

JOSHI, S. V.; RAO, A. V. Cellulose triacetate membranes for seawater desalination. *Desalination*, Holanda, v. 51, n. 3, p. 307-312, 1984.

KABLITZ, C. D.; URBANETZ, N. A. Characterization of the film formation of the dry coating process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Holanda, v. 67, n. 2, p. 449-457, Set. 2007.

KAJJARI, P. V.; MANJESHWAR, L. S.; AMINABHAVI, T. M. Novel blend microspheres of cellulose triacetate and bee wax for the controlled release of nateglinide. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, Coreia, v. 20, n. 2, p. 397-404, Mar. 2014.

KANIS, L. A. et al. Poly(ethylene-co-methyl acrylate) membranes as rate-controlling barriers for drug delivery systems: characterization, mechanical properties and

permeability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Holanda, v. 60, n. 3, 383-390, Ago. 2005.

KASTELAN-KUNST, L. et al. Preparation and porosity of cellulose triacetate reverse osmosis membranes. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 109, n. 2, 223-230, Jan. 1996.

KLEMM, D.; HEUBLEIN, B.; FINK, H-P.; BOHN, A. Cellulose: Fascinating Biopolymer and Sustainable Raw Material. *Angewandte Chemie-International Edition*, Alemanha, v. 44, n. 22, p. 3358-3393, Mai. 2005.

KNAUS, S.; BAUER-HEIM, B. Synthesis and properties of anionic cellulose ethers: influence of functional groups and molecular weight on flowability of concrete. *Carbohydrate Polymers*, Inglaterra, v. 53, n. 4, p. 383-394, Set. 2003.

KNOP, K.; KLEINEBUDDE, P. PAT-tools for process control in pharmaceutical film coating applications. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 457, n. 2, p. 527-536, Dez. 2013.

KOMATSU, D.; OTAGURO, H.; RUVOLLO FILHO, A. C. Avaliação comparativa entre os nanocompósitos de argila motmorilonita/lldpe e com hexaniobato de potássio/lldpe: caracterização das propriedades mecânicas e de transporte. *Polímeros*, Brasil, v. 24, n.1, p. 37-44, Jan. 2014.

KOROS, W. J.; MA, Y. H.; SHIMIDZU, T. Terminology for membranes and membrane processes. *Pure and Applied Chemistry*, EUA, v. 68, n. 7, p. 1489-1489, Jul. 1996.

KULKARNI, A. D. et al. *In vitro*, *ex vivo* and *in vivo* performance of chitosan-based spray-dried nasal mucoadhesive microspheres of diltiazem hydrochloride. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, France, v. 31, p. 108-117, Fev. 2016.

LIMA, S. R. et al. Estudos dos constituintes moleculares, extrativos voláteis e compostos fenólicos da madeira de candeia – *Moquinia polymorpha* (LESS.) DC, *Ciência Florestal*, Brasil, v. 17, n. 2, p.145 – 155, 2007.

LIU, L. et al. Pectin-based systems for colon-specific drugdelivery via oral route. *Biomaterials*, Holanda, v. 24, n. 19, p. 3333-3343, Ago. 2003.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Brasil, v. 41, n. 2, p. 143-154, Jun. 2005.

LOPES, C. M., Overview on gastroretentive drug delivery systems for improving drug bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 510, n. 1, p. 144-158, Ago. 2016.

LONSDALE, H. K. The growth of membrane technology. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 10, n. 2-3, 81-182, Abr. 1982.

LYRA, M. A. M. et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos, *Latin American Journal of Pharmacy*, Argentina, v. 26, n. 5, p. 784-793, Ago. 2007.

MA, D.; McHUGH, A. J. The interplay of phase inversion and membrane formation in the drug release characteristics of a membrane-based delivery system. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 298, n. 1-2, p. 156–168, Jul. 2007.

MARONI, A. et al. Film coatings for oral colon delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 457, n. 2, p. 372-394, Dez. 2013.

MAESTRELLI, F. et al. Comparative evaluation of polymeric and waxy microspheres for combined colon delivery of ascorbic acid and ketoprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 485, n. 1-2, p. 365-373, Mai. 2015.

MAHDAVI, H.; SHAHALIZADE, T. Preparation, characterization and performance study of cellulose acetate membranes modified by aliphatic hyperbranched polyester. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 473, n. 1, p. 256-266, Jan. 2015.

McHUGH, T. H.; AVENA-BUSTILLOS, R.; KROCHTA, J. M. Hydrophilic Edible Films: Modified Procedure for Water Vapor Permeability and Explanation of Thickness Effects. *Journal of Food Science*, EUA, v. 48, n. 4, p. 899-903, Nov. 1993.

MEIER, M. M.; KANIS, L. A.; SOLDI, V. Characterization and drug permeation profile of microporous and dense cellulose acetate membranes: Influence of plasticizer and pore-forming agent. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 278, n. 1, p. 99–110, Jun. 2004.

MEIRELES, C. S. Characterization of asymmetric membranes of cellulose acetate from biomass: Newspaper and mango seed. *Carbohydrate Polymers*, Inglaterra v. 80, n.3, p. 954-961, Mai. 2010.

MEKA, V. S.; DHARMANLINGAM, S. R.; KOLAPALLI, V. R. M. Formulation of gastroretentive floating drug delivery system using hydrophilic polymers and its *in vitro* characterization. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Brasil, v. 50, n. 2, p. 432-439, Jun. 2014.

MENEGUIN, A. B.; CURY, B. S. F.; EVANGELISTA, R. C. Films from resistant starch-pectin dispersions intended for colonic drug delivery. *Carbohydrate Polymers*, Inglaterra, v. 99, n. 2, p. 140-149, Jan. 2014.

MINASSIAN-SARAGA, L. T. et al. Thin films including layers: Terminology in relation to their preparation and characterization. *Pure and Applied Chemistry*, EUA, v. 66, n. 8, p. 1667-1738, Set. 1994.

MOUSTAFINE, R. I.; ZAHAROV, I. M.; KEMENOVA, V. A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit EPO/Eudragit L 100-55 interpolyelectrolyte complexes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Holanda, v. 63, n. 1, p. 26-36, Mai. 2006.

- MORENO, M. F. Application of small punch testing on the mechanical and microstructural characterizations of P91 steel at room temperature. *International Journal of Pressure Vessels and Piping*, Inglaterra, v. 142-143, p. 1-9, Jun. 2016.
- MU, H.; HOLM, R.; MÜLLERTZ, A. Lipid-based formulations for oral administration of poorlywater-soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 453, n. 1, p. 215-224, Ago. 2013.
- MUCHA, I. et al. Thermal stability and decompositions kinetics under non-isothermal conditions of imatinib mesylate  $\alpha$  form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Holanda, v. 129, n.10, p. 9-14, Set. 2016.
- MUNDARGI, R. C.; PATIL, S. A.; AMINABHAVI, T. M. Evaluation of acrylamide-grafted-xanthan gum copolymer matrix tablets for oral controlled delivery of antihypertensive drugs. *Carbohydrate Polymers*, Inglaterra, v. 69, n. 1, p. 130-141, Mai. 2007.
- MWESIGWA, E.; BASIT, A. W. An investigation into moisture barrier film coating efficacy and its relevance to drug stability in solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 497, n. 1-2, p. 70-77, Jan. 2016.
- NUNES, R. M. et al. Resíduos agroindustriais: potencial de produção do etanol de segunda geração no Brasil. *Revista Liberato*, Brasil, v. 14, n. 22, p.135-149, Dez. 2013.
- OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria Farmacêutica. *Química Nova*, Brasil, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, Abr. 2011.
- OPEN CHEMISTRY DATABASE:  
<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6581#section=Top>, site acessado dia 06/06/2016.
- OSMALEK, T.; FROELICH, A.; TASAREK, S. Application of gellan gum in pharmacy and medicine. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 466, n. 1-2, p. 328-340, Mai. 2014.
- PANDEY, K. K.; PITMAN, A. J. Biotechnological potential of agro-industrial residues. I: sugarcane bagasse. *Bioresource Technology*, Holanda, v. 74, n .1, p. 69-80, Ago. 2000.
- PAPADOPOULOU, V. et al. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 309, n.1-2, p. 44-50, Fev. 2006.
- PATIL, H.; TIWARI, R. V.; REPKA, M. A. Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, France, v. 31, p. 65-71, Fev. 2016

- PEREIRA, P. H. F. et al. Sugarcane bagasse pulping and bleaching: Thermal and chemical characterization. *BioResources*, EUA, v. 6, n.3, p. 2471-2482, Mai. 2011.
- PERRIE, Y.; RADES, T. *Pharmaceutics: drug delivery and targeting*, 2 .ed. Philadelphia: Pharmaceutical Press, 2012.
- 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*, Brasil, v. 43, n. 4, 491-502, Dez. 2007.
- PRAJAPATI, V. D. et al. An insight into the emerging exopolysaccharide gellan gum as a novel polymer. *Carbohydrate Polymers*, Inglaterra, v. 93, n. 2, p. 670-678, Abr. 2013.
- PREZOTTI, F. G. et al. Preparation and characterization of free films of high amylose/pectin mixtures cross-linked with sodium trimetaphosphate. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, EUA, v. 38, n. 11, p. 1354-1359, Nov. 2012.
- PREZOTTI, F. G. *Microesferas de goma gelana e pectina como potencial Estratégia para liberação controlada de fármacos*. 113f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) Universidades Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, Araraquara, 2013.
- PULEO, A. C.; PAUL, D. R.; KELLEY, S. S. The Effect of Degree of Acetylation on Gas Sorption and Transport Behavior in Cellulose-Acetate. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 47, n. 3, p. 301-332, Dez. 1989.
- RAO, K. V. R.; BURI, P. A novel in situ method to test polymers and coated microparticles for bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 52, n. 3, p. 265–270, Jun. 1989.
- RODRIGUES FILHO, G. et al. Water Flux through Blends from Waste Materials: Cellulose Acetate (from Sugar Cane Bagasse) with Polystyrene (from Plastic Cups). *Journal of Applied Polymer Science*, EUA, v. 96, n. 2, p. 516-522, Abr. 2005.
- RODRIGUES FILHO, G. et al. Water flux, DSC, and cytotoxicity characterization of membranes of cellulose acetate produced from sugar cane bagasse, using PEG 600. *Polymer Bulletin*, EUA, v. 59, n. 1, p. 73-81, Jun. 2007.
- RODRIGUES FILHO, G. et al. Synthesis and characterization of cellulose acetate produced from recycled newspaper. *Carbohydrate Polymers*, Inglaterra, v. 73, n.1, p. 74-82, Jul. 2008.
- RODRIGUES FILHO, G. et al. Membranes of cellulose triacetate produced from sugarcane bagasse cellulose as alternative matrices for doxycycline incorporation. *Journal of Applied Polymer Science*, EUA, v. 113, n. 6, p. 3544–3549, Set. 2009.
- RODRIGUES FILHO, G. et al. Release of doxycycline through cellulose acetate symmetric and asymmetric membranes produced from recycled agroindustrial residue: Sugarcane bagasse. *Industrial Crops and Products*. Holanda, v. 33, n. 3, p. 566-571. Mai. 2011.

- RODRIGUES FILHO, G. et al. Controlled release of drugs from cellulose acetate matrices produced from sugarcane bagasse: monitoring by square-wave voltammetry, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, EUA, v. 42, n. 7, p. 1066-1072, Jul. 2016.
- RUGGIERO, et al. Study of *in vitro* degradation of cellulose acetate membranes modified and incorporated with tetracycline for use as an adjuvant in periodontal reconstitution. *Industrial Crops and Products*, Holanda, v. 72, n. 15, p. 2-6, Out. 2015.
- RUSSO, et al. A focus on mucoadhesive polymers and their application in buccal dosage forms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, France, v. 32, p. 113-125, Abr. 2016.
- SASSI, J. F.; CHANZY, H. Ultrastructural aspects of the acetylation of cellulose. *Cellulose*, Holanda, v. 2, n. 2, p. 111-127, Jun. 1995.
- SHAIKH, H. M. et al. Utilization of sugarcane bagasse cellulose for producing cellulose acetates: novel use of residual hemicellulose as plasticizer. *Carbohydrate Polymer*, Inglaterra, v. 76, n. 1, p. 23-29, Mar. 2009.
- SIEMANN, U. Solvent cast technology – a versatile tool for thin film production. *Progress in Colloid and Polymer Science*, Alemanha, v. 130, p. 1-14, Jun. 2005.
- SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Stability of aqueous polymeric controlled release film coatings. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 457, n. 2, p. 437-445, Dez. 2013.
- SILVA, I. S. V. Nanocompósitos de pectin reforçados com nanocristais de celulose para utilização como revestimentos para morangos. 2015. 170f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, 2015.
- SMART, J. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Holanda, v. 57, n.11 p.1556-1568, Nov. 2005.
- SOBOLEV, I. Lignin model compounds: Nitric acid oxidation of 4- Methylguaiaco. *Journal of Organic Chemistry*, EUA, v. 26, n. 12, p. 5080-5085, Dez. 1960.
- SOLOMON, O. F.; CIUTĂ, I. Z. Anomalie de la viscosite des solutions de polyisoprene *cis*-1,4 à de faibles concentrations, *Journal of Applied Polymer Science*, EUA, v. 6, n. 24, p. S59 – S61, Dez. 1962.
- SONJE, A. G.; MAHAJAN, H. S. Nasal inserts containing ondansetron hydrochloride based on Chitosan–gellan gum polyelectrolyte complex: *In vitro*–*in vivo* studies. *Materials Science and Engineering C*, Suíça, v. 64, n. 1, p. 329-335, Jul. 2016.
- SOSNIK, A.; NEVES, J.; SARMENTO, B. Mucoadhesive polymers in the design of nano-drug delivery systems for administration by non-parenteral routes: A review. *Progress in Polymer Science*, EUA, v. 39, n. 12, p. 2030-2075, Dez. 2014.

SOUZA, E. E. et al. Preparação e caracterização de membranas de celulose regenerada a partir da celulose extraída de resíduos agroindustriais para aplicação em processos de separação. *Química Nova*, Brasil, v. 38, n. 2, p. 202-208, Nov. 2015.

SPERLING, L. H. *Introduction to Physical Polymer Science*. New York: John Wiley & Sons, 1992.

SPROCKEL, O. L.; PRAPAITRAKUL, W.; SHIVANAND, P. Permeability of cellulose polymers: water vapour transmission rates. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Inglaterra, v. 42, n. 3, p. 152-157, Mar. 1990.

SWARBRICK, J.; BOYLAN, J. C. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker: Nova York, 2001.

THOMBRE, A.G.; ZENTNER, G.M.; HIMMELSTEIN, K.J. Mechanism of water transport in controlled porosity osmotic devices. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 40, n. 3, p.279–310, Fev. 1989.

TITA, B. et al. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Holanda, v. 56, n. 2, p. 221-227, Set. 2011.

VARUM, F.O. et al. Estudos de mucoadesão no trato gastrointestinal para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Brasil, v. 44, n. 4, p.535-548, Dez. 2008.

VARUM, F. J. O.; HATTON, G. B.; BASIT, A. W. Food, physiology and drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, Holanda, v. 457, n.2, p. 446-460, Dez. 2013.

VIANA et al., Desenvolvimento de formulações e tecnologia de obtenção de comprimidos revestidos de efavirenz – terapia anti-HIV. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, Brasil, v. 42, n. 4, p. 506-511, Dez. 2006.

VIEIRA, R. G. P. et al. Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose. *Carbohydrate Polymers*, Inglaterra, v. 67, n. 2, p. 182-189, Jan.2007.

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

YILMAZ, L.; McHUGH, A. J. Modelling of asymmetric membrane formation. I. Critique of evaporation models and development of a diffusion equation formalism for the quench period. *Journal of Membrane Science*, Holanda, v. 28, n. 3, 287-310, Set. 1986.

ZHANG, Y et al., Designing polymers with sugar-based advantages for bioactive delivery applications. *Journal of Controlled Released*, Holanda, v. 219, p. 355-368, Dez. 2015.

ZHUO, Z.; LIN, W.; WU, X. Electrospinning ultrathin continuous cellulose acetate fibers for high-flux water filtration. *Colloids and surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, Holanda, v. 494, p. 21-29, Abr. 2016.