

**Filmes de amido reticulado: estudo da incorporação e liberação de sulfato de condroitina****Crosslinked- starch films: study of the incorporation and release of chondroitin sulfate**

DOI:10.34117/bjdv6n7-684

Recebimento dos originais: 03/06/2020

Aceitação para publicação: 27/07/2020

**Bárbara Fornaciari**

Mestre em Química pela Universidade de São Paulo (USP)

Instituição: UEL -Universidade Estadual de Londrina

Endereço: Rod. Celso Garcia Cid,

PR, 445 Km 380, Londrina-PR, Brasil

barbarafornciari@hotmail.com

**Bruna Lima Bernardino**

Mestre em Química pela Universidade de Londrina (UEL)

Instituição: UEL -Universidade Estadual de Londrina

Endereço: Rod. Celso Garcia Cid,

PR, 445 Km 380, Londrina-PR, Brasil

bruna.limabernardino@hotmail.com

**Mariana Moraes Góes**

Mestre em Química pela Universidade de Londrina (UEL)

Instituição: UEL -Universidade Estadual de Londrina

Endereço: Rod. Celso Garcia Cid,

PR, 445 Km 380, Londrina-PR, Brasil

marianagoes94@gmail.com

**Gizilene Maria de Carvalho**

Doutora em Ciências (área Físico Química) pela Universidade Federal de São Carlos

Instituição: UEL -Universidade Estadual de Londrina/

Endereço: Rod. Celso Garcia Cid,

PR, 445 Km 380, Londrina-PR, Brasi

gizilene@uel.br

**RESUMO**

Filmes de amido de mandioca e amido de mandioca/sulfato de condroitina reticulados com ácido cítrico (AC) foram preparados pela técnica de "casting" a partir de soluções de amido de SC utilizando glicerol como plastificante. O efeito da concentração do AC e da proporção do sulfato de condroitina (SC) nas propriedades térmicas (TGA), de permeabilidade ao vapor de água (PVA) e cinética de liberação de SC foram avaliadas. As análises de FTIR indicam a presença de formação de ligações ésteres entre as cadeias de amido e ácido cítrico, confirmando a reação de reticulação. A estabilidade térmica dos filmes aumentou com a adição de AC e reduziu com a adição de SC. Tanto o AC quanto o SC tiveram efeito de aumentar a PVA dos filmes. A liberação de SC apresentou

mecanismo de transporte anômalo com  $n > 0,5$  (Equação de Korsmeyer-Peppas) para todos os filmes e taxa de liberação (k) dependente das quantidades de AC e de SC.

**Palavras-chave:** biofilmes, ácido cítrico, cinética de liberação.

## ABSTRACT

Cassava starch films and cassava starch / chondroitin sulfate films cross-linked with citric acid (AC) were prepared by the casting technique and produced from a solution of starch and of SC using glycerol as a plasticizer. The effect of the concentration of the AC and the proportion of chondroitin sulfate (SC) on the thermal properties (TGA), water vapor permeability (PVA) and the release kinetics of SC were evaluated. FTIR analysis indicate the presence of ester bond formation between the starch and citric acid chains, confirming the crosslinking reaction. The thermal stability of the films increased with the addition of AC and decreased with the addition of SC. Both the AC and the SC had the effect of increasing the PVA of the films. The SC release presented anomalous transport mechanism with  $n > 0,5$  (Korsmeyer-Peppas equation) for all films and the release rate (k) dependent on the quantities of AC and SC.

**Keywords:** biofilms, citric acid, release kinetics.

## 1 INTRODUÇÃO

A produção de plásticos sintéticos de fonte petrolífera atinge aproximadamente 359 milhões de toneladas/ano em 2019 [1]. Apesar da sua versatilidade, durabilidade, resistência química e mecânica o descarte inadequado desses materiais tem ocasionado sérios problemas ambientais [2,3]. Visando reduzir os impactos ambientais, vários setores industriais têm realizado esforços na busca por novos materiais baseados em polímeros de fonte renovável e totalmente biodegradáveis [4]. Entre os polímeros de fontes renováveis, o amido tem sido considerado como um dos materiais mais promissores em substituição aos polímeros sintéticos em razão da sua grande disponibilidade, biodegradabilidade e baixo custo. Apesar de vantajosos quanto ao custo e apelo ambiental, os filmes de amido são suscetíveis ao ataque de umidade, devido a sua característica hidrofílica, resultando em alterações na estabilidade dimensional e propriedades mecânicas [5,6]. A utilização de modificações químicas ou físicas, além do uso de aditivos e/ou plastificantes é uma alternativa para modular as propriedades de filmes de amido e amplia as aplicações deste material [7,8,9].

A reticulação, também chamadas de ligações cruzadas ou *crosslinking*, do amido tem por objetivo melhorar as propriedades dos filmes produzidos a partir da formação de ligações covalentes inter e intramoleculares, sendo normalmente realizada, pela reação entre o amido com reagentes multifuncionais capazes de se ligarem aos grupos hidroxila nas moléculas de amido. Neste processo formam-se tanto ligações éter quanto ligações éster inter-moleculares entre os grupamentos hidroxila das moléculas reagentes [10,11]. Entre os agentes de reticulação empregados destaca-se o

ácido cítrico, (AC), que oferece vantagens como baixo custo, biodegradabilidade, não-toxicidade e origem natural [12,13].

O SC é um biopolímero de grande importância estrutural encontrado em tecidos conjuntivos e de cartilagens animais e suas características como não-toxicidade e biodegradabilidade são atrativas para aplicações em filmes biodegradáveis. Ambos os polissacarídeos aqui tratados indicam que a produção de filmes reticulados destes polímeros possui potencial para aplicações nas áreas farmacêutica e biomédica [14]. Filmes de amido reticulado com AC, e de filmes de amido/sulfato de condroitina (SC) reticulados com AC, obtidos pelo método casting foram produzidos e caracterizados visando a liberação controlada de fármacos.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram preparadas soluções separadas de amido de mandioca (Yoki) (2,5% m/v) gelatinizado na temperatura de  $65 \pm 5^{\circ}\text{C}$  e de sulfato de condroitina (Extrasul®) (2,5% m/v) na temperatura ambiente. Quantidades determinadas destas soluções e de ácido cítrico foram misturadas sob agitação por 30 minutos na temperatura de  $70^{\circ}\text{C}$  para a obtenção das soluções filmogênicas. Após este tempo a solução filmogênica foi vertida em uma placa de acrílico e seca em estufa a  $50^{\circ}\text{C}$  por 24 horas. Em todos os filmes foi utilizado glicerol como agente plastificante. A Tabela 1 apresenta as siglas utilizadas para cada amostra e as quantidades utilizadas de cada reagente para a obtenção dos filmes.

**Tabela 1** – Quantidades utilizadas de solução de amido gelatinizado, solução de SC, de reticulante ácido cítrico e glicerol, na composição de cada filme.

Amostra	Amido Volume solução 2,5% (mL)	SC (mL) Volume solução 2,5% (mL)	AC Massa (g)	GLY (gotas)
AAC-10	100	-	0,25	20
AAC-40	100	-	1,00	20
7030-10	70	30	0,175	20
7030-40	70	30	0,70	20
8020-10	80	20	0,20	20
8020-40	80	20	0,80	20
9010-10	90	10	0,225	20
9010-40	90	10	0,90	20

Análises termogravimétricas (TGA/DTG) foram realizadas no equipamento TGA 4000 (Perkin Elmer), com uma taxa de aquecimento de  $20^{\circ}\text{C}/\text{min}$  de 30 até  $800^{\circ}\text{C}$ , sob atmosfera de  $\text{N}_2$ . As análises de infravermelho (FTIR) foram realizadas em espectrômetro de infravermelho modelo Vertex-70, utilizando acessório de ATR, na faixa espectral de  $750$  a  $4000\text{ cm}^{-1}$ .

Análises de permeabilidade ao vapor d'água (PVA) foram realizadas em triplicata. Amostras circulares com 5 cm de diâmetro (de espessura previamente determinadas) foram presas em celas contendo  $\text{CaCl}_2$  em quantidades suficientes. As celas contendo amostras foram colocadas em dessecador previamente saturado, 24 horas antes, com água destilada. Foram feitas pesagens em intervalos de 1 hora durante 5 horas e após 24 horas. A PVA foi calculada de acordo com a equação 1:

$$PVA = \frac{G.e}{t.A \Delta P} \quad \text{Eq. 1}$$

Onde  $G/t$  representa o coeficiente angular da reta obtida por regressão linear do gráfico de ganho de massa (g) *versus* tempo de acondicionamento (s),  $A$  é a área de permeação de cada amostra,  $e$  é a espessura média de cada amostra e  $\Delta P$  é a diferença de pressão entre o ambiente contendo o sal cloreto de cálcio e o ambiente saturado com água destilada, um valor previamente definido de 0,12 kPa.

Para avaliar a cinética de liberação de Sulfato de Condroitina amostras (2,0 cm x 2,0 cm) foram acondicionadas em ambiente com umidade controlada em 58%, a uma temperatura de 25°C por 24 horas. As amostras foram imersas em água deionizada e mantidas em agitação constante de 125 rpm durante 24 horas. Após tempos determinados uma alíquota do sobrenadante foi coletada e a absorbância foi determinada em espectrômetro UV-Visível (UV/VIS Spectrometer Lambda 25, Perkin Elmer®). Com os valores de absorbâncias, e por meio de uma curva de analítica, foi possível determinar a concentração de SC liberado a partir de cada amostras. As análises foram realizadas em triplicata.

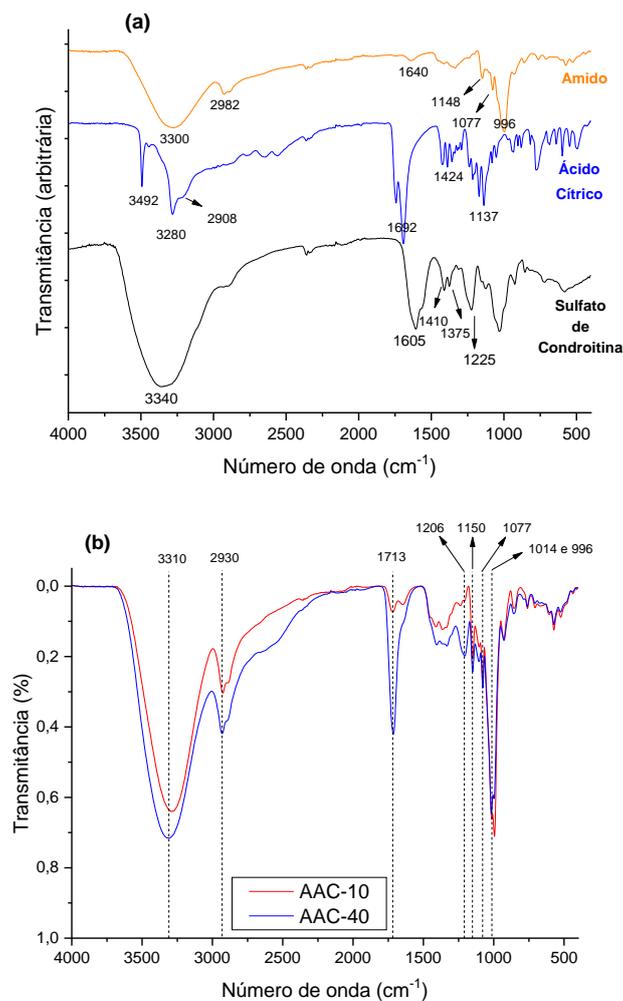
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

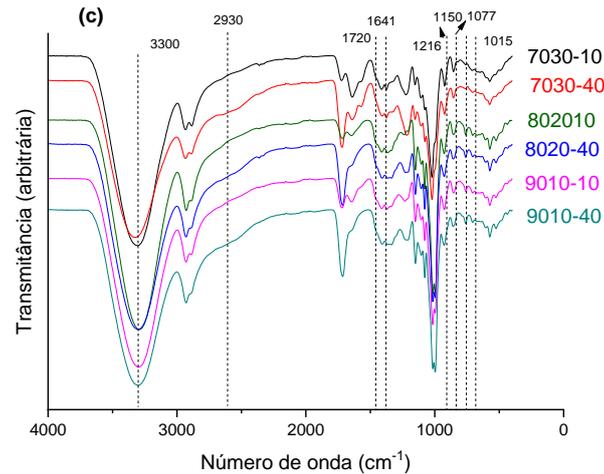
A espessura aproximada dos filmes foi de 200  $\mu\text{m}$  e 120  $\mu\text{m}$  para os filmes reticulados com 40% e 10% de AC respectivamente. As análises de FT-IR (Figura 1) mostraram os espectros dos reagentes puros (amido, SC, AC), onde é possível observar bandas características de cada reagente. O ácido cítrico apresentou uma banda característica de ácidos carboxílicos na região de 3492  $\text{cm}^{-1}$ , devido ao estiramento de O-H livre, em 2908, 1692, 1424 e de 1238 a 1137  $\text{cm}^{-1}$  atribuídas ao estiramento de C-H de carbonos  $\text{sp}^3$ , estiramento C=O de ácido carboxílico, dobramento de  $\text{CH}_2$  e estiramento C-O respectivamente. O sulfato de condroitina apresentou bandas em 1607  $\text{cm}^{-1}$ ; 1410 e 1375  $\text{cm}^{-1}$  e em 1225  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento C=O de amida; dobramento assimétrico e simétrico de  $\text{CH}_2$  e estiramento da ligação S=O, respectivamente. O amido de mandioca nativo

apresentou bandas em 2982, 1148, 1077 e 996  $\text{cm}^{-1}$ , atribuídas ao estiramento C-H de carbono  $\text{sp}^3$ , estiramento C-O-C das ligações glicosídicas  $\alpha$ -1,4, estiramento C-O-C do anel de glicopirranose e estiramento C-O-H de álcool ligado a um ciclo, respectivamente. Uma banda de intensidade fraca também pode ser observada em 1640  $\text{cm}^{-1}$  e foi atribuída ao dobramento angular do O-H de moléculas de água [14,15,16].

Os filmes controle contendo 10 e 40% de AC apresentaram semelhança em todo o espectro, exceto por uma banda em 1715  $\text{cm}^{-1}$ , mais intensa no filme reticulado com 40% de AC, atribuída à vibração de estiramento de C=O de ésteres, que comprova a reticulação das cadeias do sistema (reação de esterificação entre o grupamento ácido do AC e hidroxila do amido). A mesma banda aparece nos filmes contendo SC [17,18].

**Figura 1** (a) Espectros de FTIR dos reagentes puros: amido, ácido cítrico e sulfato de condroitina. (b) Espectro de FT-IR para os filmes controle e (c) Espectros de FTIR para os filmes de amido e SC em diferentes concentrações.





Os espectros de FT-IR das amostras contendo SC (Figura 1c) apresentam para todas as amostras, uma banda larga e intensa devido ao estiramento da ligação O-H em aproximadamente 3300  $\text{cm}^{-1}$  e em 2930  $\text{cm}^{-1}$  atribuída ao estiramento C-H de carbonos  $\text{sp}^3$ . Na região de 1720 e 1641  $\text{cm}^{-1}$  aparecem bandas referentes a carbonila, sendo a primeira correspondente a formação de ligações de éster, e a segunda de ácido carboxílico devido ao ácido cítrico livre que pode estar disperso na matriz [17,18].

Na Figura 1(c) observa-se bandas em 1216 e 1150  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento da ligação S=O do sulfato de condroitina, e ao estiramento C-O-C do amido. Em 1077  $\text{cm}^{-1}$  é possível notar a presença da banda de estiramento do C-O-C do anel de glicopiranosose presente no amido, em 1015  $\text{cm}^{-1}$  o estiramento C-O, e em 996  $\text{cm}^{-1}$  estiramento C-O-H [18].

O deslocamento da banda em 1692  $\text{cm}^{-1}$ , atribuída ao estiramento C=O de ácido carboxílico do ácido cítrico (Figura 1a), aparece deslocada para a região de maior energia nos filmes reticulados (Figura 1b banda em 1720  $\text{cm}^{-1}$ ). Isto é um indicativo da reação de esterificação que caracteriza a formação de ligações cruzadas entre o amido e o ácido cítrico. O sulfato de condroitina também é passível de reticulação, uma vez que apresenta uma hidroxila menos impedida estericamente, tornando possível a reação com o AC.

A temperatura de início de degradação das amostras ( $T_{\text{onset}}$ ) aumenta com a quantidade de ácido cítrico adicionada, tanto para os filmes controle quanto nos filmes que contém o SC. Os dados de  $T_{\text{onset}}$  podem ser vistos na Tabela 2.

A maior quantidade de AC contribui para a estabilidade térmica dos filmes. O aumento da temperatura onset para o filme AAC-40 em relação ao AAC-10 se deve a maior quantidade de ligações cruzadas, que resulta em cadeias com interações mais fortes entre si e portanto, mais

estáveis termicamente. O efeito do aumento do SC pode ser avaliado pelos resultados das amostras com mesma proporção de AC. Neste caso verifica-se que maiores quantidades de SC diminuem a  $T_{onset}$ , reduzindo a estabilidade térmica dos filmes. Uma possível explicação para este comportamento é que o SC esteja em excesso a partir de uma quantidade entre 10 e 30%. Desta forma uma parte do SC adicionado permanece disperso na matriz polimérica sem estar ligado quimicamente à ela, reduzindo a estabilidade térmica do material. Os dados de liberação de SC em 24 h (Tabela 2) mostram que a quantidade de SC liberada aumenta com a proporção de SC presente no filme, e quando se aumenta a concentração de AC. Uma possível explicação para este comportamento é que as cadeias de amido reagem preferencialmente com o AC, e a reação com o SC ocorra apenas quando o AC está em excesso. Os valores semelhantes de quantidade de SC liberada pelas amostras 7030-10 e 7030-40 e pela diminuição da estabilidade térmica com o aumento da concentração de SC corroboram esta explicação.

**Tabela 2** – Valores de  $T_{onset}$ , PVA e concentração de SC (g/L) liberada em 24 horas.

Amostras	Tonset (°C)	PVA 10 <sup>-5</sup> (g/mhPa)	[SC] (g/L)
AAC-10	244,2	3,300 <sup>f</sup> ± 0,011	-
AAC-40	289,2	4,591 <sup>b</sup> ± 0,005	-
7030-10	218,4	4,669 <sup>a</sup> ± 0,001	0,241±0,016
7030-40	251,7	3,682 <sup>d</sup> ± 0,001	0,253±0,012
8020-10	286,6	2,520 <sup>g</sup> ± 0,002	0,098±0,006
8020-40	289,6	3,644 <sup>e</sup> ± 0,002	0,193±0,017
9010-10	271,0	2,596 <sup>h</sup> ± 0,001	0,103±0,012
9010-40	289,9	4,265 <sup>c</sup> ± 0,017	0,166±0,014

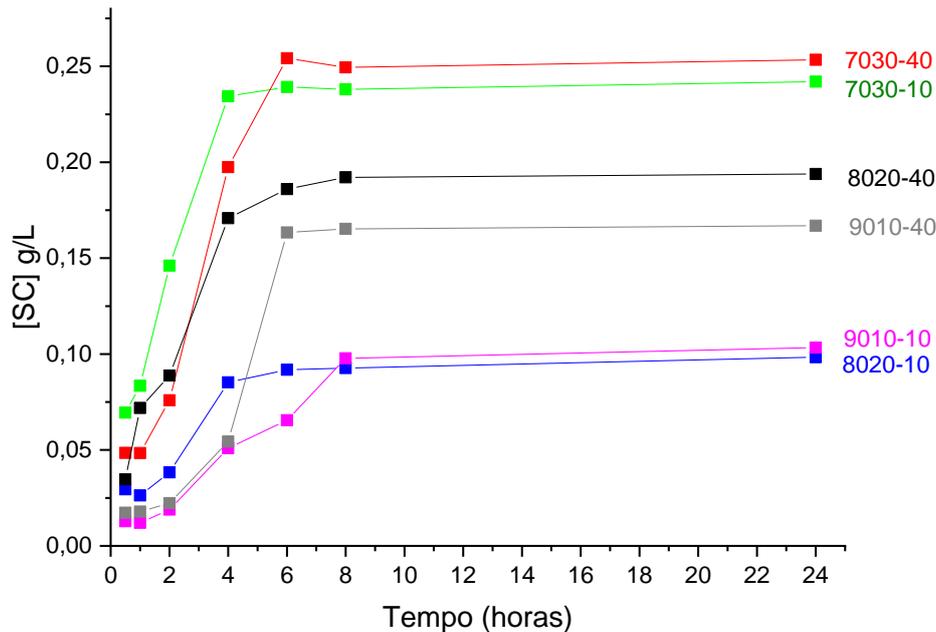
As médias ± desvio padrão seguidas pela mesma letra, na coluna, não diferem estatisticamente a um nível de significância de 5%, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

Na Tabela 2 são mostrados os valores de PVA das amostras, indicando que há um maior transporte de vapor d'água pelos filmes com maiores quantidades de AC em sua formulação. O aumento da PVA em filmes reticulados com ácido cítrico pode ser justificado pelo AC desempenhar efeito plastificante, além do efeito de reticulação, quando presente em quantidades elevadas [12, 13].

## Cinética de liberação de SC

Neste estudo, a cinética da liberação de SC em água foi verificada por análise quantitativa da concentração *versus* tempo, Figura 2. Nestas curvas pode-se notar que a quantidade de SC liberada é diretamente proporcional a sua concentração.

Figura 2 Perfis de liberação do SC em água para os filmes formulados com diferentes quantidades de AC e SC



Outro fenômeno que pode ser notado é de que filmes contendo maiores quantidades de reticulante também liberam maiores quantidades de SC. Este fenômeno ocorre devido às cadeias de amido já estarem reticuladas com o ácido cítrico, deixando poucos ou quase nenhum sítio para o amido interagir e reagir quimicamente com o SC, portanto sua liberação em amostras contendo maiores porcentagens de reticulante é maior do que em quantidades menores de ácido cítrico. Este resultado corrobora com os resultados de análise térmica já discutidos anteriormente.

O comportamento de liberação de SC foi interpretado a partir do modelo proposto por Korsmeyer-Peppas, eq. (2). Este modelo é utilizado para descrever a liberação da substância quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (não-Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas) [18].

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n + b \quad \text{ou} \quad \log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \log k + n \log t \quad (2)$$

em que  $k$  é uma constante cinética, que incorpora características estruturais e geométricas do material e  $n$  é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação da substância de acordo com a Tabela 3.

**Tabela 3.** Expoente  $n$  da equação de Korsmeyer-Peppas e mecanismo de liberação de substâncias

Expoente de liberação ( $n$ )		Mecanismo de liberação
Filme Fino	Esfera	
< 0,5	< 0,43	Difusão <i>quasi</i> Fickiana
0,5	0,43	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,43 < n < 0,85$	Difusão Anômala
1,0	0,85	Transporte Caso II

Fonte: Adaptado de [18]

Este modelo é utilizado para descrever a liberação da substância quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão (transporte Fickiano) e do transporte Caso II (não- Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas). Quando a liberação da droga é governada por processos de difusão (comportamento Fickiano), tem-se que  $n = 0,5$ . Quando  $n=1$ , o processo de difusão é denominado de Transporte Caso II e a taxa de difusão tem maior peso no transporte da substância do que o processo de relaxamento das cadeias poliméricas. Para valores de  $n$  entre 0,5 e 1 ( $0,5 < n < 1$ ) o processo de difusão é denominado não fickiano ou anômalo, e a liberação da substância incorporada depende tanto da velocidade de relaxamento das cadeias polimérica como do processo de difusão, que possuem velocidades comparáveis [19,20].

A Tabela 4 apresenta os valores dos parâmetros para a liberação do SC obtidos pelo modelo de Krosmeier-Peppas.

**Tabela 4** – Parâmetros cinéticos do modelo de Korsmeyer-Peppas para liberação do SC em água.

Amostra	Expoente de liberação ( $n$ )	$k$	R <sup>2</sup>
7030-10	$0,557^a \pm 0,118$	$0,40^a \pm 0,04$	0,9286
7030-40	$0,735^a \pm 0,113$	$0,24^b \pm 0,03$	0,9634
8020-10	$0,539^a \pm 0,101$	$0,34^{a,b} \pm 0,04$	0,93982
8020-40	$0,670^a \pm 0,071$	$0,31^{a,b} \pm 0,03$	0,91903
9010-10	$0,734^a \pm 0,118$	$0,15^c \pm 0,01$	0,96083
9010-40	$0,847^a \pm 0,154$	$0,13^c \pm 0,01$	0,91268

As

médias  $\pm$  desvio padrão seguidas pela mesma letra, na coluna, não diferem estatisticamente a um nível de significância de 5%, pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ).

Baseado nos valores de  $n > 0,5$  verificou-se que todos os filmes apresentam uma difusão do tipo anômala, onde as velocidades de relaxamento das cadeias polimérica e do processo de difusão são comparáveis [18,19,20]. O aumento da quantidade de AC, e conseqüentemente da reticulação do amido, restringem a mobilidade das cadeias e a taxa de liberação passa a ser determinada tanto pelo processo de relaxamento quanto pelo processo de difusão. Este fenômeno também impacta na velocidade de liberação do SC, como pode ser observado pelos menores valores de  $k$  para as amostras que foram reticuladas com maior quantidade de AC, indicando que o processo de reticulação impõe restrições na mobilidade das cadeias e dificulta a liberação do SC.

#### **4 CONCLUSÕES**

Neste trabalho foram produzidos filmes de amido/sulfato de condroitina reticulados com ácido cítrico. A reação de reticulação das cadeias de amido com o AC foi confirmada pelas análises de FTIR. Foi demonstrado que as propriedades térmicas e de transporte são afetadas pelas quantidades de AC e de SC. A adição de 40% de AC aumenta a estabilidade térmica e a permeabilidade de vapor d'água (PVA) e reduzem a taxa de liberação ( $k$ ) de SC. Estes comportamentos podem ser explicados pela maior quantidade de ligações cruzadas e pelo efeito plastificante exercido pelo AC em excesso.

Filmes com maiores quantidades de SC apresentam menor estabilidade térmica, maiores valores de PVA e maiores taxas de liberação ( $k$ ) de SC, comportamento atribuído ao excesso de SC que fica disperso na matriz de amido reticulada. Utilizando a equação de Korsmeyer-Peppas verificou-se que o mecanismo de liberação é anômalo e que a taxa de liberação do SC a partir dos filmes reticulados depende das quantidades de AC e de SC, o que é um indicativo de que estes parâmetros podem ser utilizados para o desenvolvimento de filmes com as características definidas para a aplicação desejada.

#### **AGRADECIMENTOS**

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001. Bárbara Fornaciari agradece o apoio do CNPq no desenvolvimento deste trabalho, através da concessão de bolsa de pesquisa (IC).

Os autores agradecem ao Laboratório de Espectroscopia (LABESPEC) da Central Multiusuária de Laboratórios de Pesquisa da UEL (CMLP) pelas análises de TG e ao Laboratório de Química Prebiótica (DQ/UEL) pelas análises de FTIR.

**REFERÊNCIAS**

- [1] PlasticsEurope, 2019. Plastics - the Facts 2019: An Analysis of European Plastics Production, Demand and Waste Data. 2019 disponível em: [https://www.plasticseurope.org/application/files/9715/7129/9584/FINAL\\_web\\_version\\_Plastics\\_the\\_facts2019\\_14102019](https://www.plasticseurope.org/application/files/9715/7129/9584/FINAL_web_version_Plastics_the_facts2019_14102019).
- [2] HAMAD, K.; KASEEM, M.; KO, Y. G.; DERI, F., “Biodegradable polymer blends and composites: An Overview”, *Polymer Science, Ser. A*, v. 56, pp. 812–829, 2014.
- [3] HAIDER, T. P.; VÖLKER, C.; KRAMM, J.; LANDFESTER, K.; WURM, F. R. “Plastics of the Future? The Impact of Biodegradable Polymers on the Environment and on Society”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 58, pp. 50-62, 2019.
- [4] de Araújo, G. K. P., de Souza, S. J., da Silva, M. V., Yamashita, F., Gonçalves, O. H., Leimann, F. V., & Shirai, M. A. (2015). Physical, antimicrobial and antioxidant properties of starch-based film containing ethanolic propolis extract. *International Journal of Food Science & Technology*, 50(9), 2080-2087.
- [5] Lu, H., Ji, N., Li, M., Wang, Y., Xiong, L., Zhou, L., ... & Sun, Q. (2019). Preparation of borax cross-linked starch nanoparticles for improvement of mechanical properties of maize starch films. *Journal of agricultural and food chemistry*, 67(10), 2916-2925.
- [6] Angellier, H., Molina-Boisseau, S., Dole, P., & Dufresne, A. (2006). Thermoplastic starch-waxy maize starch nanocrystals nanocomposites. *Biomacromolecules*, 7(2), 531-539.
- [7] Reddy, N., & Yang, Y. (2010). Citric acid cross-linking of starch films. *Food chemistry*, 118(3), 702-711.
- [8] Abral, H., Basri, A., Muhammad, F., Fernando, Y., Hafizulhaq, F., Mahardika, M., ... & Stephane, I. (2019). A simple method for improving the properties of the sago starch films prepared by using ultrasonication treatment. *Food Hydrocolloids*, 93, 276-283.
- [9] Halimatul, M. J., Sapuan, S. M., Jawaid, M., Ishak, M. R., & Ilyas, R. A. (2019). Effect of sago starch and plasticizer content on the properties of thermoplastic films: mechanical testing and cyclic soaking-drying. *Polimery*, 64.
- [10] Masina, N., Choonara, Y. E., Kumar, P., du Toit, L. C., Govender, M., Indermun, S., & Pillay, V. (2017). A review of the chemical modification techniques of starch. *Carbohydrate polymers*, 157, 1226-1236.
- [11] Wang, X., Huang, L., Zhang, C., Deng, Y., Xie, P., Liu, L., & Cheng, J. (2020). Research advances in chemical modifications of starch for hydrophobicity and its applications: A review. *Carbohydrate Polymers*, 116292.

- [12] Garcia, P. S., Grossmann, M. V. E., Yamashita, F., Mali, S., Dall'Antonia, L. H., & Barreto, W. J. (2011). Citric acid as multifunctional agent in blowing films of starch/PBAT. *Química Nova*, 34(9), 1507-1510.
- [13] Wu, H., Lei, Y., Lu, J., Zhu, R., Xiao, D., Jiao, C., & Li, S. (2019). Effect of citric acid induced crosslinking on the structure and properties of potato starch/chitosan composite films. *Food Hydrocolloids*, 97, 105208.
- [14] SILVERSTEIN, R. M., WEBSTER, F. X., Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 6ª. ed. LTC Livros Técnicos e Científicos, Rio de Janeiro, 2000.
- [15] . Marengo, V. A., Vercelheze, A. E. S., & Mali, S. (2013). Biodegradable composites based on cassava starch and waste from agro-industry. *Química Nova*, 36(5), 680-685.
- [16] BUNHAK, E. 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. *Quím. Nova*, v. 30, n. 2, p. 312-317, 2007.
- [17] Pornsuksomboon, K., Holló, B. B., Szécsényi, K. M., & Kaewtatip, K. (2016). Properties of baked foams from citric acid modified cassava starch and native cassava starch blends. *Carbohydrate polymers*, 136, 107-112.
- [18] RITGER, P.; PEPPAS, N.A. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Control. Release*, Amsterdam, v. 5, n. 1, p. 37-42, 1987.
- [19] Wu, I. Y., Bala, S., Škalko-Basnet, N., & Di Cagno, M. P. (2019). Interpreting non-linear drug diffusion data: Utilizing Korsmeyer-Peppas model to study drug release from liposomes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 138, 105026.
- [20] Gouda, R., Baishya, H., & Qing, Z. (2017). Application of mathematical models in drug release kinetics of carbidopa and levodopa ER tablets. *J. Dev. Drugs*, 6(02).