



**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS QUÍMICOS E  
BIOTECNOLÓGICOS**

**ÉRICA ROSANE KOVALCZUK**

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE POLÍMEROS NATURAIS  
APLICADOS À INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**TOLEDO  
2017**

**ÉRICA ROSANE KOVALCZUK**

**DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE POLÍMEROS NATURAIS  
APLICADOS A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Processos Químicos e Biotecnológicos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Campus Toledo como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Processos Químicos e Biotecnológicos.

Orientador: Professor Doutor Ricardo Fiori Zara

**TOLEDO  
2017**

Ficha catalográfica elaborada na Biblioteca UTFPR / Toledo

K88d KOVALCZUK, Érica Rosane

Desenvolvimento tecnológico de polímeros naturais aplicados a indústria farmacêutica / Érica Rosane Kovalczuk; orientador: Ricardo Fiori Zara. Toledo, PR : UTFPR, 2017.  
62 f.: il.; 30 cm.

Texto em português, com resumo em inglês.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Processos Químicos e Biotecnológicos, Toledo, 2017.

Bibliografia: f. 56-62

1. Fármacos. 2. Biotecnologia farmacêutica - Indústria. 3. Biopolímeros. I.Zara, Ricardo Fiori. II.Universidade Tecnológica Federal do Paraná - Programa de Pós-Graduação em Processos Químicos e Biotecnológicos. III. Título.

CDD: Ed. 22 -- 660.6



## **TERMO DE APROVAÇÃO**

### **DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE POLÍMEROS NATURAIS APLICADOS A INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Por

**ÉRICA ROSANE KOVALCZUK**

Essa dissertação foi apresentada às quatorze horas, do dia dois de maio de dois mil e dezessete, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Processos Químicos e Biotecnológicos, Linha de Pesquisa Processos Biotecnológicos, no Programa de Pós-Graduação em Processos Químicos e Biotecnológicos – PPGQB, da Universidade Tecnológica Federal do Paraná. A candidata foi arguida pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação, a Banca Examinadora considerou o trabalho Aprovado.

---

Prof. Dr. Ricardo Fiori Zara (Orientador – PPGQB)

---

Prof. Dr. Paulo Rodrigo Stival Bittencourt (Membro Interno – PPGQB)

---

Profa. Dra. Inara Staub Prochnau (Membro Externo – PUCPR)

“O Termo de Aprovação assinado encontra-se na Coordenação do Programa”.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus por me guiar e por me confiar tarefas na certeza de que seria capaz de realizá-las. Por colocar pessoas especiais em minha vida e através delas contemplar-me com inúmeras graças.

Ao Prof. Dr. Ricardo Fiori Zara pela contribuição de seus conhecimentos, dedicação e sugestões na orientação deste trabalho. Pela confiança e compreensão em todos os momentos.

À Universidade Tecnológica Federal do Paraná e Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi Cia Ltda. pela oportunidade e apoio a esta pesquisa.

Aos doutores da banca examinadora pela atenção e contribuição dedicadas a este trabalho.

Agradeço aos meus pais, Mário e Lourdes, que sempre me apoiaram e me ensinaram que ter objetivos apenas não basta, é preciso dedicação e força de vontade.

À minha irmã, Márcia, pelo carinho e torcida à esta titulação.

Ao meu namorado, Thiago, pelo amor, incentivo e compreensão em todas as horas.

Aos meus colegas do Programa de Pós Graduação em Processos Químicos e Biotecnológicos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná e do Departamento de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação da Prati Donaduzzi Cia Ltda pela amizade e disposição em ajudar e contribuir cientificamente sempre que necessário.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, os meus agradecimentos sinceros.

## RESUMO

A liberação de fármacos no cólon apresenta-se como alternativa terapêutica para patologias que acometem esse órgão, para absorção de fármacos peptídicos e proteínas e, em cronofarmacoterapia. Os sistemas destinados à liberação de fármacos no cólon devem ser formulados levando em consideração os obstáculos do trato gastrointestinal. As estratégias utilizadas levam em consideração características como pH, atividade enzimática, microflora e tempo de trânsito através do trato gastrointestinal. Esta pesquisa tem por objetivo apresentar um sistema de liberação de fármacos direcionado ao cólon utilizando os polímeros naturais zeína e quitosana associada à etilcelulose. Os polímeros foram preparados a fim de se obter dispersões poliméricas eficazes à aplicação em revestimento de comprimidos considerando solubilidade, pH, viscosidade e proporção entre polímeros. O sistema terapêutico proposto compreendeu a utilização de zeína como camada de selagem isolando o núcleo, que contém o fármaco, do revestimento funcional aquoso e, mistura de etilcelulose e quitosana como revestimento funcional promovendo a liberação modificada. Este sistema foi avaliado quanto ao processo de revestimento e perfil de dissolução *in vitro* dos comprimidos contendo o fármaco modelo cloridrato de propranolol. Os filmes poliméricos obtidos por *casting* foram caracterizados por FTIR, análises térmicas, análises mecânicas e transmissão ao vapor de água. Os resultados obtidos mostraram que zeína dispersa em solução hidroalcoólica pode ser utilizada como formador de filme e camada de selagem, em sistemas de revestimento, isolando o núcleo de componentes incompatíveis e, como alternativa para proteção de fármacos sensíveis a umidade, atuando como barreira. Esta característica deve-se, em grande parte, à presença de grupos apolares e insolubilidade em água. A quitosana é um polissacarídeo degradado especificamente pela flora colônica e apresenta característica de intumescimento e formação de filme, desta forma, torna-se útil como suporte à liberação específica no cólon. Apresentou aplicabilidade quando utilizada em associação com etilcelulose onde, a proporção entre os polímeros e a carga de revestimento influenciou diretamente no perfil de dissolução do fármaco. A associação de polímeros com características físico-químicas diferentes torna a liberação do fármaco um mecanismo complexo, baseado no intumescimento do filme de revestimento ao longo do trato gastrointestinal e erosão do sistema. Os resultados das análises térmicas e FTIR são indicativos de que não houve incompatibilidades entre os materiais utilizados e, a análise mecânica identificou maior interação intermolecular na mistura polimérica. Conclui-se, portanto, que os biopolímeros zeína e quitosana apresentam características desejáveis à aplicação em revestimento de comprimidos, além de biodegradabilidade, biocompatibilidade e fonte renovável, sendo viável a sua aplicação em sistema de liberação modificada de fármacos.

**Palavras-chave:** Quitosana, Zeína, Cólon, Sistema de liberação de fármacos.

## ABSTRACT

The release of drugs at the colon shows itself as a therapeutic alternative for pathologies that affect this organ, to the absorption of peptidic drugs and proteins and in chronopharmacotherapy. The systems intended to release the drugs at the colon must be formulated considering characteristics as pH, enzymatic activity, microflora and time to get in to the gastrointestinal tract. This research has by objective to present a drug delivery system directed to the colon, using natural polymers as zein and chitosan associated with ethylcellulose. These polymers were prepared in order to obtain polymers dispersion effective at application of tablets coating considering solubility, pH, viscosity and proportion among polymers. The therapeutic system proposed comprehended the use of zein as sealed layer isolating the center, which contains the drug, of the aqueous functional coating and, blend of ethylcellulose and chitosan as functional coating promoting the modified released. This system was evaluated for the coating process and in vitro dissolution profile of tablets containing the model drug propranolol hydrochloride. The polymer films obtained by casting were characterized by FTIR, thermal analyses, mechanic analyses and water vapor transmissions. The obtained results showed that zein dispersed in hydroalcoholic solution can be used as film and coating layer, in coating system, isolating the center of incompatibles components and, as alternative for the protection of moisture sensitive drugs, acting as barrier. This characteristic is due, in grand part, to the presence of apolar groups and water insolubility. The chitosan is one polysaccharide specifically degraded by the colon flora and presents swelling characteristics and film forming, being useful as specific delivery in the colon. Presented applicability when it is used in combination with ethylcellulose, where the ratio of polymers and the coating load influenced directly the profile of drug dissolution. The association of polymers with different physicochemical characteristics makes the release of the drug a complex mechanism, based on the swelling of the coating film by the gastrointestinal tract and system eruption. The result of the thermal analyzes and FTIR are indicatives that there was no incompatibilities among the used materials and, the mechanic analyzes identified bigger intermolecular interaction in the polymeric blend. It is concluded that zein and chitosan biopolymers presented desirable characteristics to the application of tablets coating, also biodegradability, biocompatibility and renewable source, being viable your application in a modified release system.

**Keywords:** Chitosan; Zein; Colon; Drug release systems

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula estrutural da quitosana .....	18
Figura 2 - Fórmula estrutural da etilcelulose .....	21
Figura 3 - Desenho esquemático de equipamento para revestimento de comprimidos .....	24
Figura 4 - Fórmula estrutural do cloridrato de propranolol .....	27
Figura 5 - Fluxograma do processo de definição da amostra .....	29
Figura 6 - Evolução das publicações da amostra ao longo do tempo .....	30
Figura 7 - Distribuição das publicações da amostra por país de origem .....	31
Figura 8 - Comparativo da distribuição dos artigos pelos principais periódicos .....	31
Figura 9 - Autores com maior número de publicações da amostra .....	32
Figura 10 - Nuvem de palavras-chave mais citadas pelos artigos da amostra.....	34
Figura 11 - Curva de calibração com padrão de cloridrato de propranolol.....	39
Figura 12 - Perfil de dissolução <i>in vitro</i> de cloridrato de propranolol comprimidos revestidos com as formulações de revestimento F1 a F4 .....	44
Figura 13 - Espectros FTIR obtido para zeína na forma de pó e filme.....	47
Figura 14 - Espectros FTIR obtido para quitosana na forma de pó e filme .....	48
Figura 15 - Espectros FTIR obtido para etilcelulose na forma de pó e filme .....	49
Figura 16 - Espectros FTIR obtido para a mistura etilcelulose:quitosana na forma de pó e filme.....	50
Figura 17 - Curvas termogravimétricas (TGA) para zeína, quitosana e etilcelulose..	51
Figura 18 - Curvas Tensão - Deformação dos filmes poliméricos .....	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Publicações mais citadas da amostra .....	33
Tabela 2 - Proporção entre os polímeros etilcelulose e quitosana e carga de revestimento.....	38
Tabela 3 - Meios, tempo e coletas do ensaio de dissolução <i>in vitro</i> dos comprimidos revestidos.....	38
Tabela 4 - Parâmetros otimizados para o revestimento com zeína.....	42
Tabela 5 - Parâmetros otimizados para o revestimento com etilcelulose:quitosana .	43
Tabela 6 - Propriedades mecânicas dos filmes poliméricos quanto ao módulo de Young e limite de escoamento .....	53

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	12
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	12
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	12
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	13
<b>3.1 Liberação modificada de fármacos</b> .....	13
3.1.1 Liberação colônica .....	14
<b>3.2 Polímeros em formulações farmacêuticas</b> .....	16
3.2.1 Quitosana .....	18
3.2.2 Zeína .....	19
3.2.3 Etilcelulose .....	20
3.2.4 Caracterização de materiais poliméricos .....	21
3.2.5 Aplicação em revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais .....	22
<b>3.3 Revestimentos de formas farmacêuticas sólidas orais</b> .....	23
<b>3.4 Dissolução</b> .....	25
<b>3.5 Cloridrato de Propranolol</b> .....	27
<b>3.6 Principais pesquisas na área (Análise bibliométrica)</b> .....	27
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	36
<b>4.1 Material</b> .....	36
<b>4.2 Equipamentos</b> .....	36
<b>4.3 Métodos</b> .....	37
4.3.1 Produção dos comprimidos .....	37
4.3.2 Preparo das dispersões de revestimento .....	37
4.3.3 Revestimento .....	37
4.3.4 Dissolução <i>in vitro</i> .....	38
4.3.5 Caracterização dos filmes poliméricos .....	39
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	42
5.1 Revestimento .....	42
5.2 Perfil de dissolução <i>in vitro</i> .....	43
5.3 Caracterização dos filmes poliméricos .....	46
5.3.1 Espectroscopia no Infravermelho (FTIR) .....	46

5.3.2 Análises térmicas .....	51
5.3.3 Análises Mecânicas.....	52
5.3.4 Transmissão de Vapor de Água .....	54
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos medicamentos não se resume apenas à descoberta de novos fármacos, mas também, ao desenvolvimento de um sistema de liberação adequado que é fundamental para que o fármaco possa ser entregue em um local apropriado para então exercer seu efeito terapêutico. Este desenvolvimento faz parte do amplo escopo da indústria farmacêutica.

Um sistema ideal é aquele em que o perfil de liberação do fármaco é capaz de responder às variações fisiológicas e estados metabólicos. Desta forma, o sistema deve modular a liberação temporal do fármaco de acordo com necessidades fisiológicas e patológicas e a distribuição em um alvo específico (BASSYOUNI et al., 2015; BAWA et al., 2009).

Entre as vantagens dos sistemas com liberação modificada pode-se citar a melhora na biodisponibilidade do fármaco, redução da toxicidade e reações adversas, manutenção da concentração dentro da janela terapêutica ou liberando em um alvo específico, prevenção da degradação e melhora na absorção do fármaco, redução da frequência de administração do medicamento, aumentando a adesão do paciente e efetividade do tratamento (ADERIBIGBE et al., 2015; BASSYOUNI et al., 2015; BAWA et al., 2009; VILLANOVA e ORÉFICE, 2010; ZHANG, CHAN, LEONG, 2013).

Uma alternativa ao tratamento de patologias como carcinomas, infecções e processos inflamatórios que acometem o cólon é a utilização de sistemas de liberação modificada que promove a liberação do fármaco nesta região (SANGHI e TIWLE, 2016; SHARMA et al., 2014; RAVI, KUMAR e HATNA, 2008). Além destas condições, a liberação de fármacos no cólon apresenta-se como uma alternativa para administração oral de fármacos peptídicos e proteínas e, em cronofarmacoterapia (BAWA, 2009; REN et al., 2016; RAVI, KUMAR e HATNA, 2008; SANGHI; TIWLE, 2016).

Devido às vantagens desses sistemas terapêuticos cresce o interesse por novos excipientes, com propriedades tecnológicas específicas, que podem favorecer os perfis de liberação e biodisponibilidade adequada de fármacos. Os avanços nestes sistemas, em grande parte, estão relacionados com a tecnologia dos polímeros e, entre eles os derivados naturais, ou biopolímeros, apresentam vantagens como excelente biocompatibilidade, biodegradabilidade, eficácia com

custo baixo e respeito pelo meio ambiente (ALI et al., 2014; DHANYA et al., 2012; HUANG e FU, 2010; KAYACI e UYAR, 2012; OGAJI, NEP, AUDU-PETER, 2011; SÁNCHEZ et al., 2011; SESSA, SELLING, BISWAS, 2012).

Entre os biopolímeros, quitosana e zeína vêm sendo estudados com potencial aplicação farmacêutica (BISHARAT, 2012; DUGGAN et al., 2017; KIM et al., 2014). O objetivo desta pesquisa foi promover o desenvolvimento tecnológico destes materiais proporcionado a aplicação em sistema de liberação modificada de fármacos no cólon e o estudo de suas características físico-químicas.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Aplicação dos biopolímeros zeína e quitosana em sistema de liberação modificada de fármacos.

### 2.2 Objetivos específicos

- Estudar as características dos polímeros isolados e misturas;
- Definir a melhor proporção para mistura de polímeros;
- Aplicar as suspensões poliméricas no revestimento de comprimidos;
- Definir e otimizar os parâmetros do processo de revestimento;
- Avaliar a uniformidade do revestimento e aparência;
- Realizar o perfil de dissolução *in vitro* dos comprimidos;
- Avaliar a cinética de liberação;
- Obter filmes poliméricos através do método *casting*;
- Avaliar e caracterizar os filmes formados por espectroscopia no infravermelho, análise térmica, análise mecânica e permeabilidade ao vapor de água.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 Liberação modificada de fármacos

A liberação modificada é um termo geral para descrever as formas farmacêuticas que promovem a liberação do fármaco com base na localização, tempo e duração da ação quando o objetivo terapêutico e conveniência não são alcançados pelas formas convencionais. Desta forma, enquanto os medicamentos convencionais promovem a liberação imediata do fármaco, os sistemas modificados promovem a modulação de acordo com a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo* para atingir o objetivo terapêutico (BASSYOUNI et al., 2015; VILLANOVA e ORÉFICE, 2010).

Na forma convencional o sistema farmacêutico pouco interfere na liberação do fármaco, entretanto, nas formas farmacêuticas modificadas a liberação, quanto à velocidade e local de ação, ocorre devido a um processo específico de formulação e/ou de um método de fabricação e não pelas condições fisiológicas ou ambientais, sendo, desta forma, dependente do sistema farmacêutico utilizado (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2007).

Para obter um sistema modificado o fármaco deve ser vinculado em uma forma farmacêutica composta por adjuvantes farmacêuticos, ou excipientes, específicos ao tipo de liberação desejada. Assim, as diferentes preparações fornecem desafios de formulação durante o desenvolvimento farmacotécnico (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2007; BASSYOUNI et al., 2015).

Considerando o sistema modificado, é possível a obtenção de sistemas que promovem a liberação de forma gradual, disponibilizando o fármaco em uma velocidade constante por um período de tempo estendido. Este tipo pode ser definido como liberação prolongada, controlada, estendida ou sustentada. Estes termos são considerados pela USP (*United States Pharmacopeia*) como intercambiáveis (AULTON, 2005; VILLANOVA e ORÉFICE, 2010).

Os sistemas modificados incluem também a liberação retardada, a qual indica que o fármaco não é disponibilizado imediatamente após a administração, apresentando um período de latência com início de liberação mais tarde comparado com a forma convencional. Este tipo inclui os medicamentos com revestimento entérico e liberação colônica (REN et al., 2016; AULTON, 2005).

Através do desenvolvimento de medicamentos com modificações no perfil de liberação podem-se obter vantagens terapêuticas como a melhora na biodisponibilidade promovendo a liberação do fármaco em um sítio específico do organismo, redução da toxicidade através da redução das oscilações de fármaco na concentração sanguínea, aumento da adesão do paciente ao tratamento pela redução da quantidade de doses administradas diariamente, diminuição de reações adversas, direcionamento de fármacos para órgãos alvos sem efeitos nocivos sobre outros órgãos (ADERIBIGBE et al., 2015; PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007; VILLANOVA e ORÉFICE, 2010; ZHANG, CHAN LEONG, 2013).

### 3.1.1 Liberação colônica

O cólon pode ser passível de inúmeras condições patológicas tais como carcinomas, infecções e processos inflamatórios, incluindo colite ulcerativa e doença de Crohn. O direcionamento de fármacos como quimioterápicos, antimicrobianos e anti-inflamatórios para o cólon é de grande interesse visando a um tratamento efetivo e seguro para doenças relacionadas a este órgão. Esta alternativa visa ao tratamento direto na área afetada, aumentando a concentração do fármaco no local alvo e, diminuindo a toxicidade e efeitos secundários indesejáveis (RAVI, KUMAR e HATNA, 2008; REN et al., 2016; SANGHI e TIWLE, 2016; SHARMA et al., 2014; VANDAMME et al., 2002).

O cólon também é visto como local de absorção útil em cronofarmacoterapia, onde a sintomatologia de doenças como asma e hipertensão arterial são alvos de ritmos temporais, que muitas vezes resultam em variações circadianas (RAVI, KUMAR e HATNA, 2008; BAWA, 2009; SANGHI; TIWLE, 2016). Deste modo, o uso de medicamentos em determinadas horas, previne crises no momento em que o organismo encontra-se mais vulnerável, sendo que a liberação específica no cólon pode se apresentar como uma alternativa valiosa ao possibilitar um atraso na absorção ou uma maior concentração plasmática no momento do ciclo circadiano em que os sintomas clínicos se desenvolvem ou estão na sua máxima expressão (FREIRE et al., 2006).

A liberação específica de fármacos no cólon tem sido ainda utilizada para administração oral de fármacos peptídicos e proteínas, que são degradados ou

fracamente absorvidos no trato gastrointestinal superior (SANGHI e TIWLE, 2016; SINHA e KUMRIA, 2001; YANG, CHU, FIX, 2002).

A fim de que o fármaco possa distribuir-se, atingir e/ou ser absorvido no cólon, as formas farmacêuticas orais devem ser formuladas levando em consideração os obstáculos do trato gastrintestinal. As estratégias utilizadas levam em consideração características como pH, atividade enzimática, microflora e tempo de trânsito através do trato gastrointestinal (BASSYOUNI et al., 2015; SINHA e KUMRIA, 2001; VANDAMME et al., 2002).

Para obter absorção máxima do fármaco no cólon, esta deve ser mínima ou nula através da mucosa gástrica e do intestino delgado e, para isto o tempo de resistência nestas regiões deve ser considerado. O trânsito da forma farmacêutica através do estômago varia de minutos até 2 horas e, através do intestino delgado, o trânsito é relativamente constante sendo de aproximadamente 3 a 4 horas, não sendo afetado pelo estado de nutrição ou natureza da refeição (SANGHI e TIWLE, 2016; FREIRE et al., 2006).

O pH do trato gastrintestinal é outro fator fundamental na liberação específica de fármacos no cólon, onde a forma farmacêutica deve, primeiramente, apresentar como característica a gastrorresistência, não liberando o fármaco no estômago, onde os valores de pH são muito baixos como resultado da secreção de íons hidrogênio pela mucosa gástrica, apresentando valores de 1,5 a 3 na presença de alimentos e entre 2 a 5 na ausência (VANDAMME et al., 2002).

O pH intestinal apresenta valores maiores que o pH gástrico, devido à neutralização do ácido gástrico pelo bicarbonato, secretado pelo pâncreas, dentro do intestino delgado. Observa-se um aumento gradual do pH ao longo do intestino delgado, do duodeno até o íleo. O pH apresenta valor médio de 6,1 no duodeno e 7 a 8 no íleo. O pH diminui novamente no cólon, à medida que as enzimas bacterianas desdobram os carboidratos não digeridos em ácidos graxos de cadeias curtas. Os valores médios para o pH são de 5,5 a 7 no ceco e cólon (VANDAMME et al., 2002).

Outra particularidade deste tipo de liberação é a microflora, pois o cólon é colonizado por um elevado número de microrganismos, correspondente a uma faixa de  $10^{11}$  –  $10^{12}$  microrganismos por grama de conteúdo intestinal (SINHA e KUMRIA, 2001; SHARMA et al., 2014). Consiste principalmente em bactérias anaeróbicas como Bacteroides, Bifidobacteria, Eubacteria, Clostridia, enterococos, enterobactérias (YANG, CHU, FIX, 2002; FREIRE et al., 2006). Esta microflora supre

sua necessidade de energia através da fermentação de substratos que não foram digeridos no intestino delgado. Para a fermentação a microflora produz enzimas que catalisam várias reações metabólicas (glucosidases, polissacaridases, esterases e amidases) (FREIRE et al., 2006; RAVI, KUMAR e HATNA, 2008).

Devido a presença das enzimas no cólon a utilização de polímeros que são biodegradáveis por estas torna-se uma alternativa à liberação de fármacos na região do cólon. Os polímeros biodegradáveis têm sido utilizados como um material de revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais, ou através de uma ligação com a molécula ativa para formar um pró-fármaco, ou ainda, através da incorporação de fármacos em matrizes ou hidrogéis (REN et al., 2016; SINHA e KUMRIA, 2001).

Os polímeros naturais, como por exemplo, o alginato (de origem de algas), a quitosana (de origem animal), a goma guar (de origem vegetal) e ainda, a goma xantana (de origem microbiana) são estudados como possíveis materiais carreadores de fármacos através do trato gastrointestinal até o cólon, onde especificamente, podem atuar como substratos para a microflora liberando o fármaco. Além da biodegradabilidade, os polímeros naturais apresentam biocompatibilidade, característica de formação de filme e intumescimento (SINHA e KUMRIA, 2001).

### **3.2 Polímeros em formulações farmacêuticas**

Os fármacos dificilmente são administrados de forma isolada, mas sim fornecidos como parte de uma formulação, combinados com substâncias não medicinais, chamados de adjuvantes farmacêuticos, ou excipientes, que proporcionam a transformação de um agente terapêutico em formas farmacêuticas eficazes e interessantes (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2007).

Os excipientes auxiliam em funções tecnológicas de preparo, otimização de posologia, mascaramento de sabor e odor, aumento na diversidade de apresentações, segurança na dosagem, identificação do produto, estabilidade do medicamento e biodisponibilidade adequada ao fármaco. Além de melhorar a funcionalidade, a escolha dos excipientes farmacêuticos pode contribuir com a redução do custo na produção de medicamentos e com o desenvolvimento de produtos inovadores (OGAJI, NEP, AUDU-PETER, 2011).

Os polímeros são excipientes de grande aplicação na indústria farmacêutica, podendo ser adaptados para diversas funções principalmente como formadores de filmes, desintegrantes, aglutinantes, determinantes do perfil de liberação, espessantes, emulsionantes e estabilizantes (ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009; OGAJI, NEP, AUDU-PETER, 2011).

Processo que mistura fisicamente dois ou mais polímeros, conhecido como blenda, tem por objetivo obter um novo material, utilizando polímeros já pesquisados e consagrados, com propriedades diferentes em relação aos isolados (LI et al., 2015; ORÉFICE, VASCONCELOS, MORAES, 2004).

Polímeros naturais, também conhecidos como biopolímeros, vêm ganhando bastante atenção visto que, apresentam diversas vantagens em relação aos sintéticos, como por exemplo, excelente biocompatibilidade, biodegradabilidade, baixa toxicidade, eficácia com custo baixo e relativa abundância, pois quando cultivados de forma sustentável podem fornecer um suprimento constante de matéria-prima (DHANYA et al., 2012; HUANG e FU, 2010; OGAJI, NEP, AUDU-PETER, 2011).

O termo biodegradabilidade representa a degradação dos polímeros, *in vivo*, por processos químicos (através de enzimas) ou por processos biológicos (através de microrganismos). Esta característica dos polímeros naturais é altamente desejável, visto a importância de que um material introduzido no organismo seja eliminado facilmente depois de exercer sua função (VILLANOVA, ORÉFICE, 2010).

Os polímeros de origem natural apresentam crescentes pesquisas em aplicações à indústria. Este interesse não se resume apenas ao fato de serem materiais biodegradáveis e biocompatíveis, mas também pelo recurso natural e renovável que apresentam. Quando cultivados de forma sustentável podem fornecer um aporte constante de matéria prima a baixo custo e minimizam o impacto ambiental causado pelas indústrias que desperdiçam estes materiais (ALI et al., 2014; KAYACI e UYAR, 2012; OGAJI, NEP, AUDU-PETER, 2011; SÁNCHEZ et al., 2011; SESSA, SELLING, BISWAS, 2012).

Além disso, os polímeros naturais vêm sendo estudados quanto à mistura com outros componentes a fim de se obter um novo material, com propriedades físico-químicas diferentes (HEIN et al., 2008; OGAJI, NEP, AUDU-PETER, 2011).

### 3.2.1 Quitosana

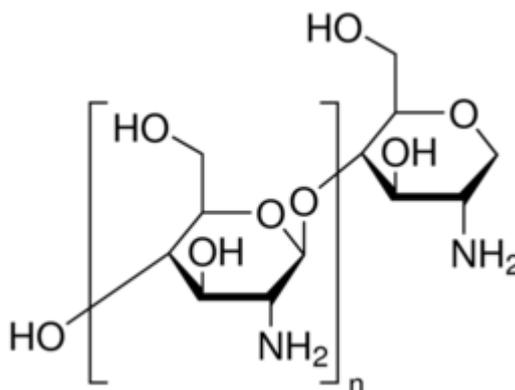
A quitosana (Poli- $\beta$ -(1,4)-2-Amino-2-deoxi-D-glucose), CAS 9012-76-4, é um polissacarídeo obtido por desacetilação da quitina em meio alcalino. A quitina é o principal componente do exoesqueleto de insetos e crustáceos, sendo o segundo polissacarídeo mais abundante na natureza, depois da celulose (AZEVEDO et al., 2007; KIM et al., 2014; LUO et al., 2011; XU et al., 2015).

Geralmente são classificados por quitosana todos os derivados de quitina que apresentam um grau de acetilação (GA), parâmetro empregado para caracterizar o conteúdo médio de unidades N-acetil-D-glicosamina, inferior a 40%. Outra classificação entre quitina e quitosana é baseada na solubilidade em uma solução de ácido acético 0,1 mol.L<sup>-1</sup>, considerando que a quitina é insolúvel nessa solução e a quitosana solúvel (VAARUM e SMIDSROD, 2005).

A quitosana possui cadeia linear constituída por unidades N-acetil-D-glicosamina e D-glicosamina, sendo que a unidade D-glicosamina é predominante. Apresenta-se na forma de pó ou flocos, inodoro, de coloração branco ou branco-creme. A densidade varia de 1,35 a 1,40 g.cm<sup>-3</sup> e possui temperatura de transição vítrea de 203 °C (ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009; SILVA, DOS SANTOS, FERREIRA, 2006).

Quanto à solubilidade, pode ser facilmente dissolvido em soluções de ácidos fracos diluídos, devido à protonação de seus grupos amino, sendo o ácido acético o solvente mais empregado (LARANJEIRA; FÁVERE, 2009; XU et al., 2015). Sua fórmula estrutural é apresentada na Figura 1.

Figura 1 - Fórmula estrutural da quitosana



Fonte: <http://www.sigmaaldrich.com> (Chitosan)

Em formulações farmacêuticas, a quitosana pode ser aplicada em várias formas, como géis, filmes, microesferas, comprimidos e revestimento de lipossomas. Pode ser utilizada como formador de filme em revestimentos, desintegrante, aglutinante em comprimidos e agente de aumento de viscosidade. As aplicações da quitosana incluem o controle de liberação do fármaco, o uso como um componente em formas mucoadesivas, liberação rápida e sistemas de liberação do fármaco no cólon (ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009).

A sua utilização reduz o impacto ambiental causado pelo acúmulo de carapaças de crustáceos, resíduos abundantes e rejeitados pela indústria pesqueira. É uma matéria prima de baixo custo, renovável, biodegradável, biocompatível e não tóxico (AZEVEDO et al., 2007; DUGGAN et al., 2017).

### 3.2.2 Zeína

Outro biopolímero, derivado de fonte renovável, com potencial aplicação farmacêutica é a zeína (CAS 9010-66-6), principal proteína encontrada no milho, pertencente à classe prolamina (LUO et al., 2011; ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009). Constitui entre 44 a 70% das proteínas do endosperma dependendo da variedade do milho e método de separação utilizado (LAWTON, 2002). Apresenta predominância dos aminoácidos ácido glutâmico (21 a 26%), leucina (20%), prolina (10%) e alanina (10%).

A predominância de aminoácidos apolares na composição da zeína interfere na sua solubilidade, sendo insolúvel em água, devido a presença de grupos hidrocarbonos nas cadeias laterais. Porém, é solúvel em misturas de água e álcoois alifáticos, tais como etanol e isopropanol, também em vários solventes orgânicos contendo hidroxilas, carbonilas, amina e outros grupos polares (ALI et al., 2014; SHUKLA e CHERYAN, 2001).

A zeína é um subproduto da indústria de bioetanol, sendo uma matéria prima de baixo custo e, sua utilização contribui para melhorar a economia da produção de etanol (KAYACI e UYAR, 2012; SESSA, SELLING, BISWAS, 2012; SESSA et al., 2013).

É uma matéria prima segura, de grau alimentício reconhecido pelo FDA (*Food and Drug Administration*) (ALI et al., 2014; DHANYA et al. 2012). Possui densidade de  $1,23 \text{ g.cm}^{-3}$ , pode ser comercializada na forma granular, pó amorfo ou flocos

finos, de cor amarelada, sabor agradável e odor característico. Quando completamente seca, a zeína pode ser aquecida até 200 °C sem sinais visíveis de decomposição (ROWE, SHESKEY, QUINN, 2009).

Considerando características como biodegradabilidade, biocompatibilidade, fonte renovável e natural pode-se aumentar o valor das aplicações farmacêuticas à base de zeína (KAYACI e UYAR, 2012; MEHTA e TRIVEDI, 2012). Apresenta potencial aplicação em encapsulação de fármacos em nanopartícula biodegradável (DHANYA et al., 2012; LUO et al., 2011), encapsulação de óleo essencial, aromas e flavorizantes (KAYACI e UYAR, 2012), formador de filme para revestimento de comprimidos e péletes (SRINIVAS et al., 2005) e revestimento em produtos cosméticos para prevenir o contato direto entre a epiderme e o composto químico inorgânico presente no produto (SHUKLA e CHERYAN, 2001).

Na indústria de alimentos, a zeína tem sido utilizada em revestimento de frutas e outros alimentos devido à sua propriedade hidrofóbica, promovendo brilho e prolongando o tempo de prateleira com potencial aplicação como barreira à umidade e microrganismos. Outra aplicação da zeína vem sendo estudada para produção de filmes e plásticos biodegradáveis utilizados para embalagens (KAYACI e UYAR, 2012; MEHTA e TRIVEDI, 2012; SHUKLA e CHERYAN, 2001).

### 3.2.3 Etilcelulose

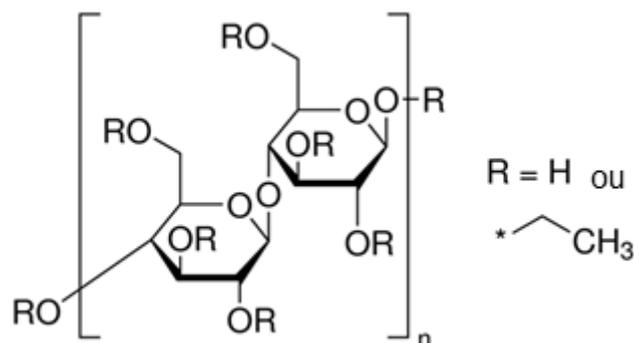
A etilcelulose (CAS 9004-57-3) é um polímero semi-sintético, derivado da celulose. O processo de etilação confere imiscibilidade em água e, esta característica lhe proporciona funcionalidade como material de suporte à liberação controlada de fármacos. Apresenta aplicação em revestimentos, matrizes e microcápsulas (KANGARLOU e HARIRIAN, 2007; MENG et al., 2012). Sua fórmula estrutural é apresentada na Figura 2.

Em vias práticas, não se recomenda sua utilização em sistemas de revestimento de forma isolada, pois se trata de um material insolúvel e frágil, sua aplicação torna-se adequada com a incorporação de agentes intensificadores de permeabilidade (vulgarmente designados por agentes formadores de poros) para adaptar a liberação às características desejadas (MENG et al., 2012).

Apresenta densidade (massa) de 0,4 g.cm<sup>-3</sup>, temperatura de transição vítrea entre 129 a 133 °C e, absorve pouca água do ar úmido ou durante a imersão e essa

pequena quantidade evapora prontamente, sendo, desta forma, um material útil para ser utilizado como barreira à umidade. Dispersão polimérica aquosa (ou látex) de etilcelulose como *Surelease*® pode também ser utilizado para produzir filmes sem a necessidade de solventes orgânicos (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006).

Figura 2 - Fórmula estrutural da etilcelulose



Fonte: <http://www.sigmaaldrich.com> (Ethyl cellulose)

### 3.2.4 Caracterização de materiais poliméricos

As propriedades dos materiais poliméricos podem ser estudadas por técnicas que possibilitam sua caracterização e, entre elas, são comumente utilizados a Espectroscopia de Infravermelho que possibilita a avaliação dos grupos funcionais na estrutura; Análises Térmicas que fornecem informações valiosas a respeito da estabilidade térmica e processos energéticos e Análises Mecânicas, fundamentais ao estudo dos filmes considerando suas características como elasticidade e rigidez.

Espectroscopia de Infravermelho é um método de caracterização físico para análise qualitativa e determinações quantitativas de traços de elementos. Isto é possível porque os átomos que formam as moléculas possuem frequências específicas de vibração, que variam de acordo com a estrutura, composição e o modo de vibração da amostra. A radiação infravermelha corresponde à parte do espectro eletromagnético entre as regiões do visível a microondas. A porção de maior utilidade para avaliação de compostos orgânicos situa-se entre 4000 cm<sup>-1</sup> a 400 cm<sup>-1</sup> (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2013)

Entre as técnicas para Análises Térmicas disponíveis estão a Colorimetria Exploratória Diferencial, compreendendo a propriedade de entalpia e utilizada para

avaliações em relação à capacidade de calor, mudança de fase e reações e, a Análise Termogravimétrica compreendendo a propriedade de massa com utilização em análise de decomposição, desidratação e oxidação (LAI, PITT, CRAIG, 2010).

Os ensaios de tração contribuem para o melhor entendimento das características mecânicas do material, fornecendo informações como tensão e deformação. Através desta análise é possível determinar o Módulo de Young e o limite de escoamento. O Módulo de Young ou módulo de elasticidade mede a força normalizada necessária para fazer uma deformação elástica inicial aos polímeros e indica a rigidez do material e, o limite de escoamento indica a tensão suportada pelo filme, demonstrando onde a deformação plástica se inicia (ASTM, 2002).

### 3.2.5 Aplicação em revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais

Os polímeros são os componentes principais entre as matérias primas empregadas no revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais. De maneira geral, o processo de revestimento ocorre através da aplicação do polímero formador de filme sobre o núcleo onde está contido o fármaco. A formação do filme ocorre através da evaporação do solvente, ao qual o polímero encontra-se disperso, promovendo a coalescência das partículas e a formação de um revestimento contínuo. Neste processo ocorre a transformação de dispersão viscosa em um sólido visco-elástico por meio de secagem (MUELLER e KLEINEBUDDE, 2007; VILLANOVA e ORÉFICE, 2010).

As características ideais de um polímero para esta aplicação incluem solubilidade, viscosidade, permeabilidade e propriedades mecânicas.

a) A solubilidade do polímero deve ser adequada ao tipo de liberação desejada.

b) Quanto à viscosidade, de modo geral, deve ser baixa a fim de permitir uma aspersão fácil durante a aplicação do revestimento.

c) A permeabilidade pode variar amplamente entre os polímeros e pode ser utilizado para aumentar o tempo de prateleira, melhorando a estabilidade do produto, onde diversos polímeros apresentam-se como barreira a permeação de vapor de água e gases da atmosfera.

d) Em relação às propriedades mecânicas, deve possuir resistência à fratura da película e resistência ao desgaste (AULTON, 2005).

Entre os polímeros amplamente utilizados para revestimento pode-se citar os derivados da celulose onde a hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, etilcelulose e hidroxipropilcelulose; derivados vinílicos, principalmente o álcool polivinílico e copolímeros vinílicos; polímeros acrílicos como copolímero do ácido metacrílico entre outros (ROWE, SHESKEY, OWEN, 2006).

### **3.3 Revestimentos de formas farmacêuticas sólidas orais**

Enquanto os medicamentos tradicionais apresentam produção bem estabelecida e sem necessidade de equipamentos e componentes sofisticados, os medicamentos de liberação modificada muitas vezes requerem o uso de componentes, processos e equipamentos mais específicos.

Um dos processos que pode ser utilizado no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de formas farmacêuticas sólidas orais é o revestimento. Este processo baseia-se em um sistema reservatório de liberação de fármaco e pode proporcionar, além do controle da liberação, outras características importantes, tais como, fotoproteção; barreira contra a umidade; qualidade estética; mascaramento de sabor e odor desagradáveis, proporcionando uma apresentação visual e sensação agradável ao paciente (JAIN, A, JAIN, C, 2011).

O processo de revestimento farmacêutico iniciou-se no século XIX com revestimento de açúcar. Porém este tipo de revestimento apresenta algumas desvantagens como alto residual de umidade, alto nível de especialização do operador, longo tempo de processo, carga de massa elevada, alta concentração de sacarose na formulação e dificuldade de padronização do processo. A partir da década de 1960, o processo de revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais (FFSO) vem evoluindo de maneira significativa. Esta evolução está baseada na descoberta de novos polímeros com aplicação farmacêutica e, concomitantemente com o desenvolvimento de equipamento com maior automação e validação do processo (MELO JUNIOR, 2009).

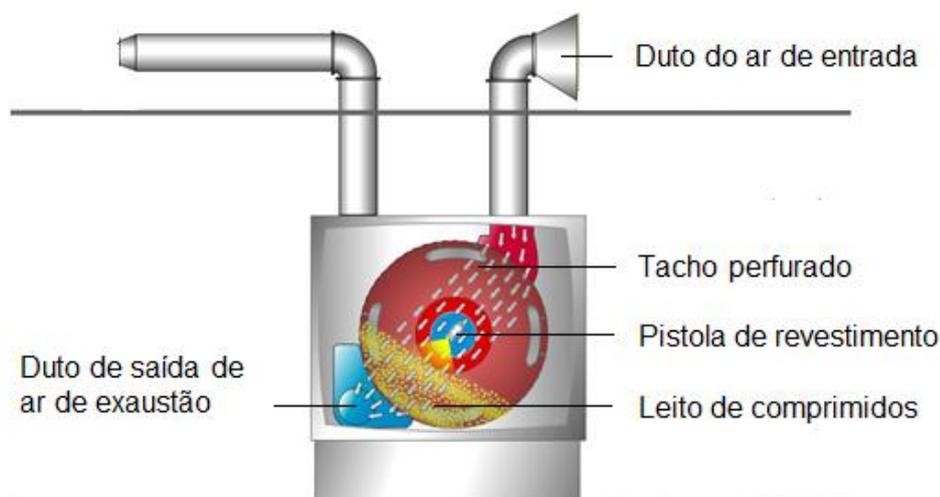
Os polímeros são os componentes principais na formulação de revestimento, pois estes são os responsáveis pela formação da película sobre os núcleos. O revestimento pode ser realizado utilizando apenas um polímero ou em combinações.

A combinação polimérica pode ser requerida para o desenvolvimento de novas formulações com liberação em um sítio mais específico, melhor ajuste na

liberação do fármaco, melhora nas propriedades mecânicas, estabilidade e formação da película em revestimento (AHMED, 2005).

Durante a aplicação da dispersão viscosa, as gotas devem ser aspergidas sobre os núcleos com uma quantidade de solvente e velocidade adequada para que não ocorra a sobremolhagem dos núcleos (excesso de solvente na gota), nem a formação de núcleos com superfície rugosa. Neste último caso, ocorre a aplicação de gota com pouco solvente o que impede o processo de coalescência. A velocidade de aplicação é dependente da distância entre a pistola (dispositivo de aspersão do líquido) e os núcleos e, o tamanho da gota é consequência da pressão de atomização da pistola e da razão de aplicação (MUELLER e KLEINEBUDDE 2007). O desenho esquemático de um equipamento de revestimento com tacho perfurado é demonstrado na Figura 3.

Figura 3 - Desenho esquemático de equipamento para revestimento de comprimidos



Fonte: Adaptado de Vector (<http://www.freund-vector.com/flash/hicoater.html>)

A membrana de revestimento pode ser microporosa ou não apresentar poros. Em revestimentos com membrana polimérica microporosa, a liberação é determinada pela difusão do fármaco através dos microporos preenchidos com fluido gastrointestinal. Já em revestimentos não porosos a liberação é determinada pela difusão do fármaco através da membrana polimérica e também pode ocorrer a erosão da camada de revestimento (PEZZINI, SILVA, FERRAZ, 2007; VILLANOVA e ORÉFICE, 2010).

### 3.4 Dissolução

A dissolução de medicamentos está envolvida entre as principais etapas do processo de produção. A dissolução *in vitro* é utilizada no desenvolvimento da formulação, processo de fabricação e controle de qualidade de forma farmacêutica sólida oral (MANADAS, PINA, VEIGA, 2002).

Os ensaios de dissolução permitem quantificar a velocidade e extensão da liberação fornecendo uma previsão da biodisponibilidade do medicamento, base para correlação *in vitro* – *in vivo*, orientando, desta forma, o ajuste da formulação em direção a sua otimização e o controle de qualidade lote a lote, tornando-se uma ferramenta indispensável para a indústria farmacêutica (ALLEN, POPOVICH, ANSEL, 2007; MANADAS, PINA, VEIGA, 2002).

Durante o teste de dissolução a quantidade cumulativa do fármaco que passa para a solução é registrada em função do tempo. Portanto, descreve a velocidade de liberação do fármaco de uma forma biodisponível (AULTON, 2005).

Os métodos incluem recipientes com agitação e métodos de fluxo contínuo. Os recipientes com agitação mais utilizados são o do cesto rotatório e das pás, designados pela USP de aparato 1 e 2, respectivamente. Ambos utilizam os mesmos tipos de recipientes, os quais são preenchidos com um meio de dissolução de temperatura e volume controlados. No aparato 1 a forma farmacêutica sólida oral é colocada no interior do cesto formado por uma tela, este é imerso no meio de dissolução e girado a uma velocidade controlada. No método das pás a forma farmacêutica sólida oral é colocada no recipiente e o meio de dissolução é agitado por pás giratórias. O método de fluxo contínuo compreende uma célula de fluxo, pela qual passa o meio de dissolução com velocidade controlada, onde o produto é mantido (AULTON, 2005; FOTAKI e VERTZONI, 2010).

A interpretação quantitativa do valor obtido no ensaio de dissolução é facilitada pelo uso de equações genéricas que matematicamente traduzem a curva de dissolução (COSTA e LOBO, 2001).

Vários modelos matemáticos têm sido utilizados para representar e descrever o perfil de dissolução de fármacos de formas de liberação imediata e modificada. Estes modelos avaliam a quantidade de fármaco dissolvido em diferentes intervalos de tempo, obtendo-se um perfil definido por tempo *versus* porcentagem de fármaco dissolvido, onde  $f_t$  é a função do  $t$  (tempo) relacionado à quantidade de fármaco

dissolvido da forma farmacêutica (COSTA e LOBO, 2001; SERRA e STORPIRTIS, 2007). Estes modelos contribuem para conclusões a respeito do processo de dissolução de uma determinada formulação, conhecendo a velocidade do processo, quantidade máxima dissolvida e pontos nos quais podem ocorrer mudanças significativas da dissolução. Alguns dos exemplos mais comuns encontrados na literatura são: ordem zero, primeira ordem, Hixon Crowell, Higushi, quadrático, Weibull e Korsmeyer-Peppas (COSTA, 2002; SERRA e STORPIRTIS, 2007).

O modelo descrito por Weibull, em 1951, foi adaptado para os processos de liberação de fármacos em 1972 por Langenbucher, representada pela Equação (1) (COSTA, LOBO, 2001). A equação de Weibull, quando aplicada à dissolução de formas farmacêuticas, expressa a fração cumulativa do fármaco,  $m$ , em solução no tempo  $t$  (RAMTEKE *et al.*, 2014; MANADAS, PINA, VEIGA, 2002).

$$m = 1 - \exp\left[\frac{-(t-T_i)^b}{a}\right] \quad (1)$$

onde  $a$  define a escala temporal do processo, relacionado com o tempo decorrido de ensaio,  $T_i$  representa o intervalo de tempo antes do início do processo de liberação do fármaco, representando o tempo de latência até que o processo de dissolução ocorra. O parâmetro  $b$  caracteriza a curva como sendo exponencial ( $b=1$ ), sigmoide ( $b>1$ ) ou parabólica ( $b<1$ ), e esta equação pode ser rearranjada como demonstrado na Equação (2).

$$\log[-\ln(1-m)] = b \log(t - T_i) - \log a \quad (2)$$

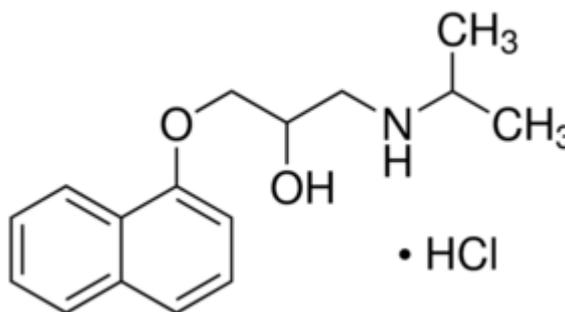
O parâmetro de escala  $a$  é estimado a partir do valor da ordenada  $1.a^{-1}$  ao tempo  $t=1$  e, o parâmetro de forma  $b$  é obtido a partir do declive da reta. A partir da segunda equação pode-se obter uma relação linear para a correspondência entre logaritmo decimal da quantidade liberada do fármaco *versus* o logaritmo decimal do tempo (COSTA, 2002; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

### 3.5 Cloridrato de Propranolol

O fármaco cloridrato de propranolol ( $C_{16}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ ), pertence a classe terapêutica dos agentes bloqueadores dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos utilizados para redução da pressão arterial. O cloridrato de propranolol foi o primeiro  $\beta$ -bloqueador que demonstrou ser efetivo no tratamento da hipertensão e da cardiopatia isquêmica (KATZUNG, MASTERS, TREVOR, 2014).

Em relação às suas características de solubilidade, pertence à classe I biofarmacêutica, que compreende os fármacos de alta solubilidade e alta permeabilidade (VOGELPOEL et al., 2004). É solúvel em água e etanol, pouco solúvel em clorofórmio, insolúvel em éter etílico (ANVISA, 2010). Sua fórmula estrutural é apresentada na Figura 4.

Figura 4 - Fórmula estrutural do cloridrato de propranolol



Fonte: <http://www.sigmaaldrich.com> (Propranolol hydrochloride)

### 3.6 Principais pesquisas na área (Análise bibliométrica)

A bibliometria ou análise bibliométrica pode ser definida como “a técnica de investigação que tem por fim a análise do tamanho, distribuição e crescimento da bibliografia num determinado campo do conhecimento” (OKUBO, 1997). Apresenta-se, portanto, como uma ferramenta quantitativa e estatística na busca de uma avaliação objetiva da produção e disseminação do conhecimento científico (ARAÚJO, 2006).

Conhecer a evolução da aplicação de polímeros naturais no controle da liberação de fármacos, assim como os principais pesquisadores e a produção científica de maior relevância a respeito do tema, pode colaborar significativamente

para melhorar a compreensão da teoria existente e para identificar tendências, lacunas e problemas ainda não solucionados.

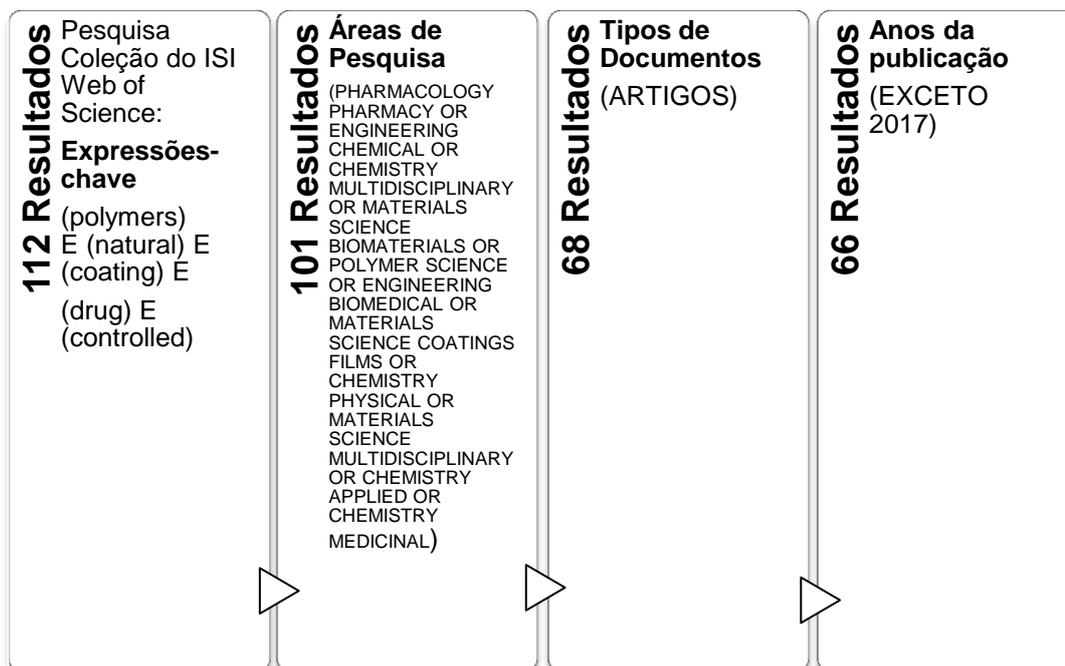
A análise de citações é a parte da bibliometria que investiga as relações entre os documentos citados e os documentos citantes e, permite a identificação de uma série de padrões na produção do conhecimento científico. Através da análise de citações é possível identificar os autores mais produtivos e mais citados, procedência geográfica, idade média da literatura utilizada, elite de pesquisa e tipo de documento mais utilizado (ARAÚJO, 2006).

A base de dados utilizada nesta revisão bibliométrica foi a *ISI Web of Science*. Esta plataforma foi utilizada por fornecer um conjunto relevante de informações para a análise bibliométrica e incluir revistas com fator de impacto calculado no JCR (*Journal Citation Report*). A pesquisa seguiu inicialmente com a escolha das palavras chaves, onde optou-se por utilizar as palavras *Polymers; Natural; Coating; Drug e Controlled*, que simultaneamente definiram a busca.

Inicialmente a pesquisa retornou um total de 109 artigos que, passaram por um processo de refinamento considerando áreas de pesquisa, tipo de publicação e anos de publicação.

Com relação à escolha do tipo de publicação, foram considerados apenas artigos acadêmicos, visto que estes são considerados fontes seguras para pesquisas por apresentar rigor metodológico para publicação e geralmente antecede livros consagrados. Para o filtro, ano de publicação, foi considerado todos os anos com exceção do ano de 2017, pelo fato de se desejar realizar uma busca de um ano completo. Desta forma, inicialmente a pesquisa retornou um total de 112 artigos que, após o refinamento resultou em uma amostra de 66 artigos a serem analisados. O Fluxograma do processo de definição da amostra está representado na Figura 5.

Figura 5 - Fluxograma do processo de definição da amostra



O tratamento bibliométrico dos registros coletados é apresentado através da estatística descritiva ilustrada por gráficos e tabelas gerados utilizando o *software Microsoft Excel®*. O resultado destes dados evidenciam duas frentes baseadas em princípios bibliométrico:

- a) Classificação por artigos mais citados;
- b) Classificação dos periódicos mais consultados;

Para a construção de uma nuvem de palavras chaves foi utilizado a ferramenta *Wordle™*. A nuvem de palavras é uma forma de visualização de dados linguísticos que mostra a frequência com que as palavras aparecem em determinado contexto (LUNARDI, CASTRO, MONAT, 2008) e baseia-se no terceiro princípio bibliométrico:

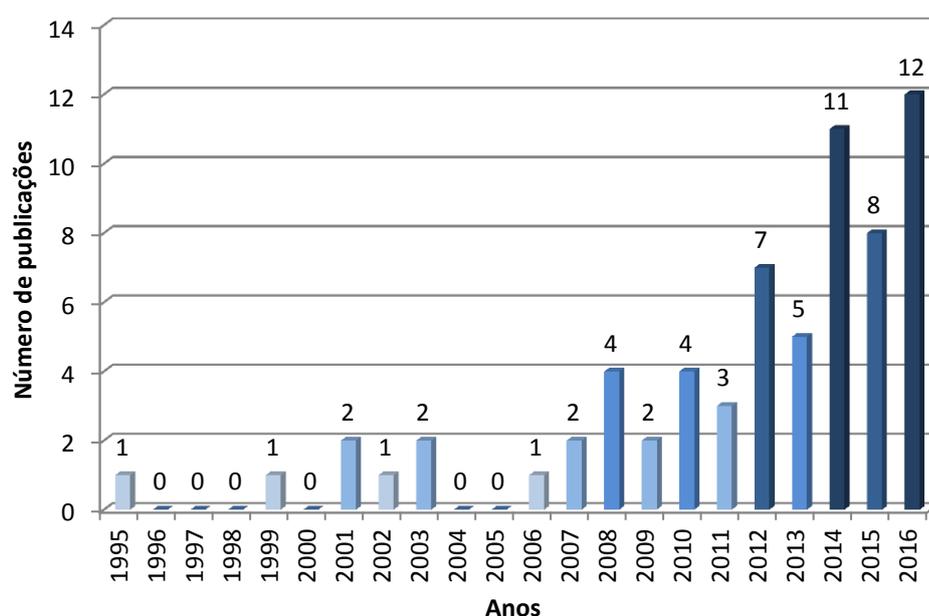
- c) Classificação das expressões-chaves mais empregadas pelos autores.

Além destas, outras informações foram obtidas através da análise dos 66 artigos da amostra como, a evolução do número de publicações ao longo do tempo, os autores com maior número de publicações, país de origem e principais centros de pesquisa.

A primeira análise descritiva das publicações procurou identificar tendências de crescimento ou decréscimo no interesse de desenvolvimento de estudos na área, classificando os artigos da amostra de acordo com o ano de publicação (Figura 6).

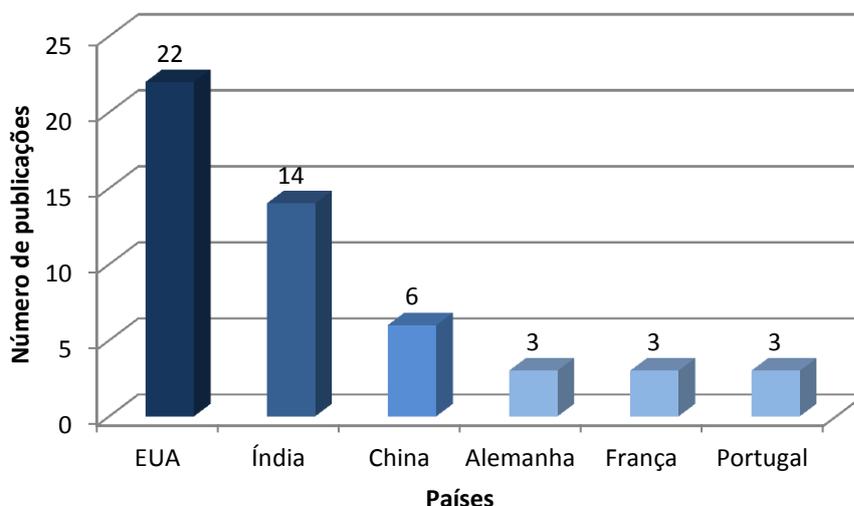
O desenvolvimento de trabalhos sobre polímeros naturais empregados em revestimento de formas farmacêuticas com liberação modificada é relativamente recente, segundo os dados levantados. A primeira publicação data do ano de 1995, sendo que nos anos seguintes o volume de publicações apresenta um caráter cíclico com crescimento mais acentuado a partir de 2008 com picos de volume de publicações nos anos 2014 e 2016.

Figura 6 - Evolução das publicações da amostra ao longo do tempo



Uma segunda análise descritiva avaliou a dispersão dos trabalhos em relação aos países de origem, conforme indicado na Figura 7. A estratificação das publicações por país de origem demonstra um predomínio acentuado de publicações originárias dos Estados Unidos (EUA) com 22 publicações, seguido da Índia, com 14 publicações. A estratificação conta com todos os países da amostra com quantidade de publicações superior a três publicações, sendo que o Brasil não conta com nenhuma publicação.

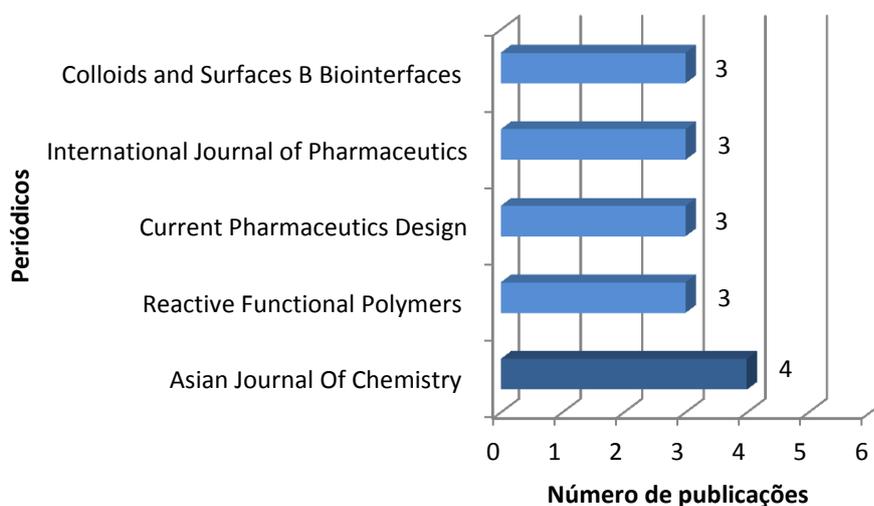
Figura 7 - Distribuição das publicações da amostra por país de origem



Com o intuito de expor os principais núcleos de pesquisa aos quais os autores estão filiados aprofunda-se um pouco mais a investigação. A universidade que desponta com o maior número de pesquisas sobre o tema é a Universidade Andhra da Índia seguida das Universidades de Louisiana, Califórnia e Texas dos Estados Unidos.

A distribuição dos artigos da amostra por revista de publicação é demonstrada na Figura 8, onde estão representados os periódicos com no mínimo três publicações da amostra.

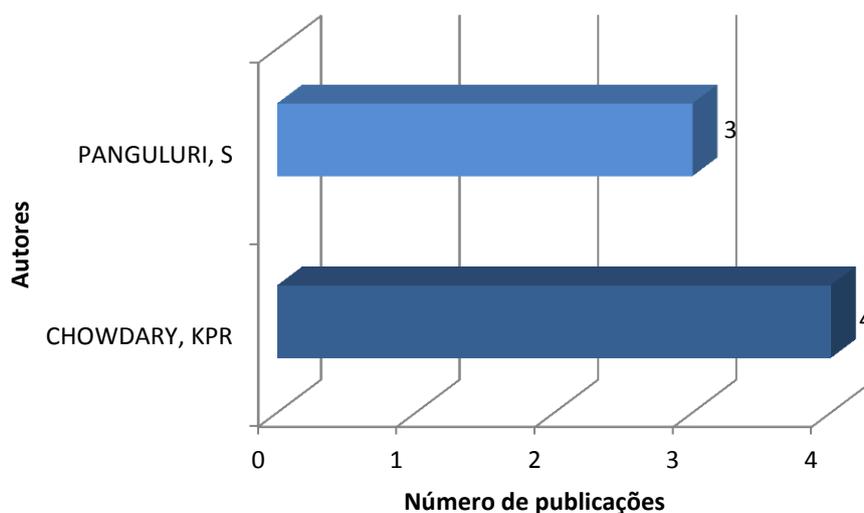
Figura 8 - Comparativo da distribuição dos artigos pelos principais periódicos



Observou-se que o periódico com maior destaque em volume de publicação é o *Asian Journal Of Chemistry* (Fator de impacto de 0,355) com 6,1 % do total de publicações seguido dos periódicos *Reactive Functional Polymers* (Fator de impacto de 2,725), *Current Pharmaceutics Design*, *International Journal of Pharmaceutics* (Fator de impacto de 3,994) e *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces* (3,902) com 4,5 % do total de publicações da amostra.

Com relação à distribuição dos trabalhos por autor (Figura 9), a análise da amostra revelou que existem dois autores com número de publicações na amostra com no mínimo três artigos. Ambos da Índia com publicações a respeito de microencapsulação de fármacos utilizando resina de olíbano para controle da liberação (CHOWDARY e MADHAVI, 2010; CHOWDARY e PANGULURI, 2008; CHOWDARY, PANGULURI, SRINIVAS, 2008; CHOWDARY e PANGULURI, 2009).

Figura 9 - Autores com maior número de publicações da amostra



Os artigos com os maiores números de citações da amostra são apresentados na Tabela 1. A análise de citações, em geral, se baseia na ideia de que autores citam documentos que consideram ser importantes para a sua própria investigação. Também apresenta o fator de impacto de cada periódico, apurado pelo *Journal Citation Report*, recurso que permite avaliar e comparar os periódicos e sua relevância em uma determinada área.

Desta forma, o artigo de maior notoriedade pelo número de citações é o de Feng e Huang (2001) com total de 271 citações e com média de 15,94 citações por ano. Trata-se de um trabalho onde o autor utiliza nano esferas de polímeros biodegradáveis para liberação controlada de agente quimioterápico com vantagens em aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos secundários sistêmicos.

O artigo publicado no periódico de maior fator de impacto (17,493) pertence à revista *Advanced Materials*, publicado por Lynn (2007) do Departamento de Engenharia Química e Biológica de Wisconsin–Madison, Estados Unidos. O trabalho descreve o método para obtenção de filmes multicamadas formada por polímeros biodegradáveis para utilização em liberação controlada de uma ampla gama de materiais químicos ou biológicos.

Outro trabalho em destaque quanto ao número de citações é de Chong et al. (2009) com 81 citações e publicado na revista *Biomaterials*. O referido trabalho discorre sobre a encapsulação de epítomos virais utilizando polímero degradável.

Tabela 1 - Publicações mais citadas da amostra

<b>Autores (Ano da Publicação)</b>	<b>Título da fonte</b>	<b>Total de citações</b>	<b>Média por ano</b>	<b>Fator de impacto</b>
Feng e Huang, 2001	Journal of Controlled Release	271	15,94	7,705
Lynn, 2007	Advanced Materials	100	9,09	17,493
Chong et al., 2009	Biomaterials	81	9,00	8,557
Subr e Ulbrich, 2006	Reactive & Functional Polymers	77	6,42	2,515
Wang et al., 2011	Journal Of Biomedical Materials Research Part A	61	8,71	3,369
Feng et al., 2011	Polymers For Advanced Technologies	57	8,14	1,757
Choi; Kim; Kim, 2003	Journal Of Dispersion Science And Technology	37	2,47	0,795
Lvov; Aerov; Fakhrullin, 2014	Advances in Colloid and Interface Science	36	9,00	7,813
Zhou, et al., 2012	Journal Of The American Chemical Society	35	5,83	12,113
Kona et al., 2012	International Journal Of Pharmaceutics	34	5,67	3,650

Considerando a frequência das palavras-chave isoladas, os termos mais utilizados pelos autores da amostra sobrepõem-se. A fim de proporcionar uma visão mais nítida das palavras, o critério de corte consistiu em analisar as 50 palavras-chave mais frequentes, representadas na Figura 10.

Figura 10 - Nuvem de palavras-chave mais citadas pelos artigos da amostra



Esta análise contribui para uma identificação mais clara do inter-relacionamento dos principais temas. Por exemplo, evidenciou-se palavras como “*microencapsulation*”, “*microspheres*” e “*nanoparticle*” demonstrando que um número grande de trabalhos com polímeros naturais utiliza escala nano e micrométrica. Alguns dos trabalhos com o de Feng e Huang (2001) que estudaram o efeitos de emulsionantes sobre a libertação controlada do paclitaxel (Taxol®), a partir de nano esferas de polímeros biodegradáveis, Wang et al. (2011) realizaram trabalho com mistura de quitosana e alginato em nanopartículas para gel coloidal biodegradável, Kona et al. (2012) com a publicação sobre nanopartículas biodegradáveis que imitam plaquetas de ligação como um sistema de liberação de fármacos específicas e controladas.

Outra observação que pode ser feita é em relação aos tipos de polímeros naturais frequentemente utilizados. “*Chitosan*” aparece com frequência nas publicações, como por exemplo, no trabalho de Wang et al. (2011), citado

anteriormente e no trabalho de Ravi, Kumar e Hatna (2008) que apresenta influência do revestimento de polímero natural em sistema de liberação de fármacos no cólon.

Com a avaliação das principais pesquisas na área pode-se identificar a distribuição e o crescimento da bibliografia assim como os principais autores, periódicos e expressões chave contribuindo, desta forma, com a consolidação do conhecimento disponível e desenvolvimento de novas visões e conceitos a respeito do tema.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido nos laboratórios do Departamento de Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação da Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi Cia Ltda., na cidade de Toledo, Paraná, juntamente com os laboratórios de pesquisa da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, campus Toledo e Medianeira, Paraná.

### 4.1 Material

Zeína (Sigma-Aldrich); quitosana, grau de desacetilação de 95%, (Polymar Ind. Com. Imp. Exp. Ltda); Surelease® dispersão aquosa de etilcelulose (Colorcon); cloridrato de propranolol (Changzhou Yabang Pharmaceutical); lactose monoidratada (Fonterra Limited); Croscarmelose sódica (Blanver); celulose microcristalina (Blanver); dióxido de silício coloidal (Evonik Degussa); estearato de magnésio (Peter Greven); Copovidona (BASF); talco (Magnesita); citrato de trietila (Vertellus); meios de dissolução de ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup> e tampão fosfato de potássio pH 6,8; água destilada foram utilizados ao longo do trabalho e todos os reagentes foram de grau analítico.

### 4.2 Equipamentos

Para o desenvolvimento do trabalho foram empregados os seguintes equipamentos: compressora automática Picola Riva; balança analítica Ohaus, AR2140; friabilômetro Erweka® GmbH TAR 120; durômetro Erweka® GmbH TBH 125; desintegrador Erweka® GmbH ZT 322; agitador mecânico IKA®, modelo RW 28 basic; viscosímetro *Brookfield*; ultra turrax IKA®, modelo T50 digital; revestidora com tacho perfurado Vector; dissolutor Sotax, modelo AT7 smart, aparato II; espectrofotômetro UV 1800 Shimadzu; estufa com circulação Solab SL 102/125; incubadora B.O.D Tecnal TE-371; espectrômetro PerkinElmer FT-IR Spectrometer Frontier; calorímetro diferencial de varredura (PerkinElmer Simultaneous Thermal Analyzer STA 6000); texturômetro TA.HD Plus, Stable Micro Systems.

## 4.3 Métodos

### 4.3.1 Produção dos comprimidos

Cloridrato de propranolol foi utilizado como fármaco modelo onde, os comprimidos contendo 40 mg do fármaco foram obtidos através da rota: mistura de celulose microcristalina (36,24%), cloridrato de propranolol (26,85%), lactose monoidratada (20,13%), croscarmelose sódica (11,68), copovidona (3,36%), dióxido de silício coloidal (0,94%) e estearato de magnésio (0,81%) e compressão direta (compressora automática Picola Riva) utilizando punção circular 7 mm.

A média dos comprimidos foi de 149 mg, dureza de 8 kgf, friabilidade menor que 1% e desintegração menor que 30 minutos.

### 4.3.2 Preparo das dispersões de revestimento

Zeína foi dispersa em solução hidroalcolica 80:20 v/v à uma concentração de 2% m/v com agitação por 60 minutos em agitador mecânico. Para formulação de revestimento foi adicionado à dispersão de zeína, talco como antiaderente e citrato de trietila na proporção de 10% em relação à massa de zeína (m/m), como plastificante.

Quitosana foi dispersa em água a uma concentração de 2% m/v, com agitação por 30 minutos em agitador mecânico, pH 4,5 acidificado com ácido acético e ultra turrax durante 15 minutos.

Etilcelulose dispersão aquosa foi diluída para 15% m/v e agitação branda por 15 minutos em agitador mecânico.

A viscosidade das dispersões foi medida em viscosímetro *Brookfield*, utilizando *spindle* 61, velocidade 20 rpm e torque de 50 a 90%.

### 4.3.3 Revestimento

O revestimento com a dispersão de zeína constituiu a primeira camada de aplicação sobre os núcleos. Para este processo foi utilizado revestidora com tacho perfurado e 5% de aumento de massa do filme em relação ao núcleo. Os parâmetros de processo foram otimizados a fim de obter as melhores condições

para o revestimento, avaliando-se os comprimidos de forma visual, considerando as características de formação de filme, revestimento contínuo e uniforme, ausência de rugosidades e imperfeições.

Após a aplicação da camada de zeína os comprimidos foram revestidos com a dispersão composta pela mistura de etilcelulose:quitosana. As formulações com as diferentes combinações entre os polímeros e o aumento de massa com o revestimento são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 - Proporção entre os polímeros etilcelulose e quitosana e carga de revestimento

Formulação	Fatores variáveis	
	Proporção etilcelulose:quitosana	Carga de revestimento (%)
F1	80:20	5
F2	80:20	10
F3	95:5	5
F4	95:5	10

Os revestimentos foram aplicados em revestidora de tacho perfurado, marca Vector e os parâmetros de processo foram otimizados a fim de obter as melhores condições considerando a característica da dispersão polimérica proposta.

#### 4.3.4 Dissolução *in vitro*

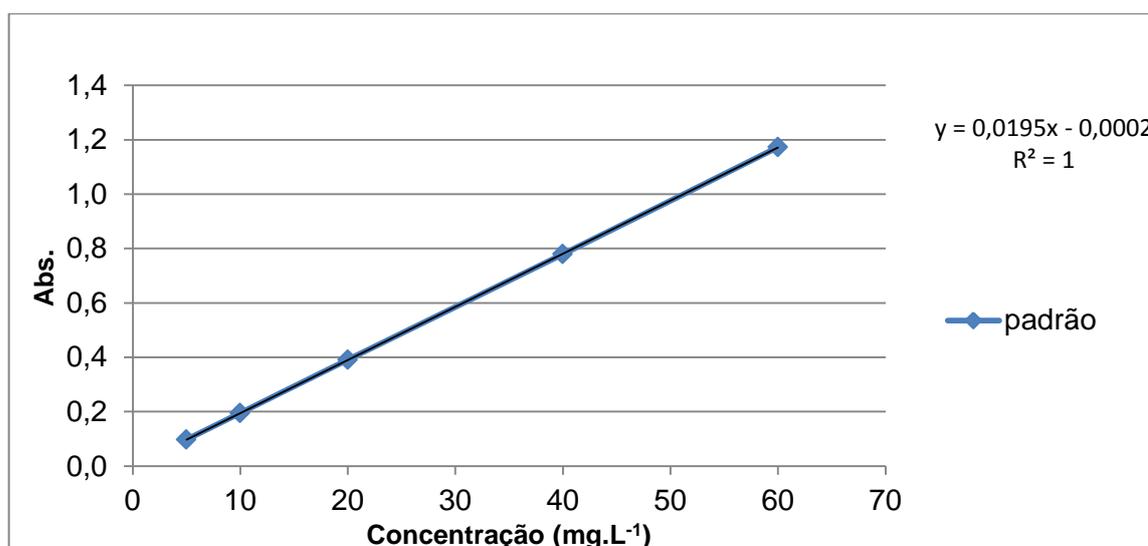
O perfil de dissolução das formulações F1 a F4 foram realizadas em triplicata utilizando dissolutor com aparato II (pás), agitação de 75 rpm, temperatura  $37,0 \pm 0,5$  °C, filtro 8  $\mu\text{m}$  e volume de meio de 1000 mL. Os meios de dissolução foram preparados a fim de simular a passagem através do trato gastrointestinal. Desta forma foram utilizados os meios de dissolução conforme demonstrado na Tabela 3 contemplando 24 horas de análise.

Tabela 3 – Meios, tempo e coletas do ensaio de dissolução *in vitro* dos comprimidos revestidos

Meio de dissolução	Ácido clorídrico $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$	Tampão fosfato de potássio pH 6,8
Tempo	2 horas	22 horas
Coletas	1 e 2 horas	1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 19 e 22 horas

A alíquota coletada em cada um dos tempos foi analisada em espectrofotômetro UV. Mediram-se as absorvâncias para quantificação do ativo dissolvido em 289 nm, correspondente ao sinal de maior intensidade. A curva de calibração, apresentada na Figura 11 foi construída com as concentrações de 5, 10, 20, 40 e 60 mg.L<sup>-1</sup>, do padrão de cloridrato de propranolol.

Figura 11 - Curva de calibração com padrão de cloridrato de propranolol



Os núcleos de comprimidos revestidos com os polímeros zeína e quitosana de forma isolada, também foram analisados através do perfil de dissolução, considerando as mesmas condições das realizadas para F1 a F4.

#### 4.3.5 Caracterização dos filmes poliméricos

Os filmes, dos polímeros isolados e também da mistura etilcelulose: quitosana, foram preparados através de processo *casting* ou método da evaporação do solvente e caracterizados por espectroscopia no infravermelho, calorimetria exploratória diferencial, termogravimetria e análise mecânica.

##### 4.3.5.1 Obtenção dos filmes - *casting*

Zeína foi dispersa em solução hidroalcolica 80:20 v/v a uma concentração de 6% m/v com agitação por 60 minutos em agitador mecânico, a esta dispersão foi

adicionado citrato de trietila, como plastificante, na proporção de 10% em relação à massa de zeína (m/m).

Quitosana foi dispersa em água a uma concentração de 2% m/v com agitação por 30 minutos em agitador mecânico, pH 4,5 acidificado com ácido acético e ultra turrax durante 15 minutos. Foi adicionado citrato de trietila, como plastificante, a esta dispersão na proporção de 10% em relação à massa de quitosana (m/m).

Etilcelulose dispersão aquosa foi diluída para 15% m/v com água e agitação branda por 15 minutos em agitador mecânico.

A mistura etilcelulose:quitosana foi preparada na proporção de 95% de etilcelulose para 5% de quitosana.

Em seguida, alíquotas de 10 mL para cada formulação foram vertidas em placa de Teflon® e submetidas à temperatura de 45 °C por 24 horas. Após a formação, os filmes foram cuidadosamente removidos da placa (GRUETZMANN e WAGNER, 2005).

#### 4.3.5.2 Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)

Os polímeros, zeína, quitosana e etilcelulose isolados, na forma de pó e em filmes e, a mistura etilcelulose:quitosana também na forma de pó e filme, foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho. Os espectros foram registrados em um espectrômetro com varredura na região de 500 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.3.5.3 Análises Térmicas

As medidas para obtenção das curvas de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TGA) para os filmes poliméricos foram realizadas em um Calorímetro Diferencial de Varredura. Aproximadamente 10 mg de amostra foram submetidas a um aquecimento até 70 °C, mantendo-se essa condição por 5 minutos. Após este período, a amostra foi aquecida até 650 °C a uma razão de 20 °C.min<sup>-1</sup> com fluxo de nitrogênio 20 mL.min<sup>-1</sup>. A partir das curvas de TG foi avaliada a temperatura na qual ocorre a degradação térmica dos polímeros.

#### 4.3.5.4 Análises mecânicas

As propriedades de tração, para determinação da tensão-deformação dos materiais, foram determinadas com um analisador de textura com base no método padrão ASTM D882 adaptado (ASTM, 2002). Foi aplicada célula de carga de 5 kgf, razão de tração de  $0,1 \text{ mm.s}^{-1}$  e distância inicial entre as garras de 15 mm. Os dados registrados são a média de cinco medições para cada amostra com dimensões de 25 x 10 milímetros.

#### 4.3.5.5 Transmissão de vapor de água

A transmissão de vapor de água foi determinada pelo método gravimétrico padrão E96/E96M para os filmes de zeína e da mistura etilcelulose:quitosana. Utilizando o método dessecante, a amostra de teste é selada ao bocal aberto de um recipiente de ensaio contendo um dessecante, e a montagem é colocada em uma atmosfera controlada. Pesagens periódicas determinam a razão de movimento do vapor de água através da amostra para o dessecante (ASTM, 2010).

Em frascos de 60 mL foram colocados 10 g de sílica gel azul, os mesmos foram lacrados com os filmes e colocados dentro de dessecador, no qual continha 200 mL de solução salina de cloreto de cálcio 10% (m/v). Após este procedimento foi realizado vácuo no dessecador e o mesmo foi levado à incubadora BOD, a temperatura de 25 °C. Durante cinco dias consecutivos as amostras foram pesadas e novo vácuo realizado.

A transmissão de vapor de água (TVA) foi calculada através da Equação (3).

$$TVA = G.t^{-1}.A^{-1} \quad (3)$$

onde, G = alteração de massa, em grama (g); t = tempo, em horas (h),  $G.t^{-1}$  = inclinação da reta ( $\text{g.h}^{-1}$ ) e A = área de teste (área do bocal), em metro quadrado, obtendo a razão de transmissão do vapor de água em  $\text{g.h}^{-1}.\text{m}^{-2}$  (ASTM, 2010).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Revestimento

As suspensões poliméricas utilizadas no revestimento dos comprimidos, contendo o fármaco modelo, foram preparadas considerando suas características de solubilidade, pH e viscosidade. A suspensão ideal para aplicação da zeína compôs-se de solução hidroalcolica como solvente e 2% de massa de zeína em relação ao volume de solvente obtendo viscosidade de 6 cP. Para quitosana, a melhor condição foi empregando água purificada como solvente, pH 4,5 acidificado com ácido acético e 2% de massa de quitosana em relação ao volume de solvente, obtendo-se viscosidade de 177 cP. A etilcelulose dispersão aquosa necessitou ser diluída para 15% m/v com água para então ser incorporada com a dispersão de quitosana.

A primeira camada de revestimento, composta por zeína, apresentou revestimento contínuo de filme polimérico e permitiu isolar o núcleo da segunda camada de revestimento. Esta técnica fez-se necessária, visto que o revestimento aquoso de etilcelulose:quitosana, aplicado diretamente sobre os núcleos, provocou desgastes e imperfeições. Esta incompatibilidade deve-se à alta solubilidade em água dos constituintes do comprimido. Após etapas de otimização os parâmetros de processo para aplicação de revestimento foram definidos e são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros otimizados para o revestimento com zeína

Condições	Pré aquecimento	Revestimento	Secagem
Temperatura de entrada (°C)	50 – 55	55 – 60	50
Temperatura de exaustão (°C)	35 – 37	37 – 40	37 – 40
Fluxo de ar (m <sup>3</sup> .h <sup>-1</sup> )	55 – 60	55 – 60	55 – 60
Velocidade da caçamba (rpm)	8 – 10	11 – 13	11 – 13
Pressão atomização (bar)	-	0,55 – 0,60	-
Pressão leque (bar)	-	0,55 – 0,6	-
Razão de <i>spray</i> (rpm)	-	5	-

Após a impermeabilização dos núcleos com uma camada de zeína foi possível a aplicação do revestimento com a mistura etilcelulose:quitosana, apresentando revestimento uniforme, aparência lisa, com ausência de imperfeições.

Os parâmetros de processo que obtiveram resultados satisfatórios para aplicação do revestimento com a suspensão composta pela blenda etilcelulose e quitosana são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 – Parâmetros otimizados para o revestimento com etilcelulose:quitosana

<b>Condições</b>	<b>Pré aquecimento</b>	<b>Revestimento</b>	<b>Secagem</b>
Temperatura de entrada (°C)	55 – 60	60 – 65	50
Temperatura de exaustão (°C)	35 – 37	39 – 44	39 – 44
Fluxo de ar (m <sup>3</sup> .h <sup>-1</sup> )	55 – 60	55 – 60	55 – 60
Velocidade da caçamba (rpm)	8 – 10	11 – 13	11 – 13
Pressão atomização (bar)	-	0,55 – 0,60	-
Pressão leque (bar)	-	0,55 – 0,6	-
Razão de <i>spray</i> (rpm)	-	5	-

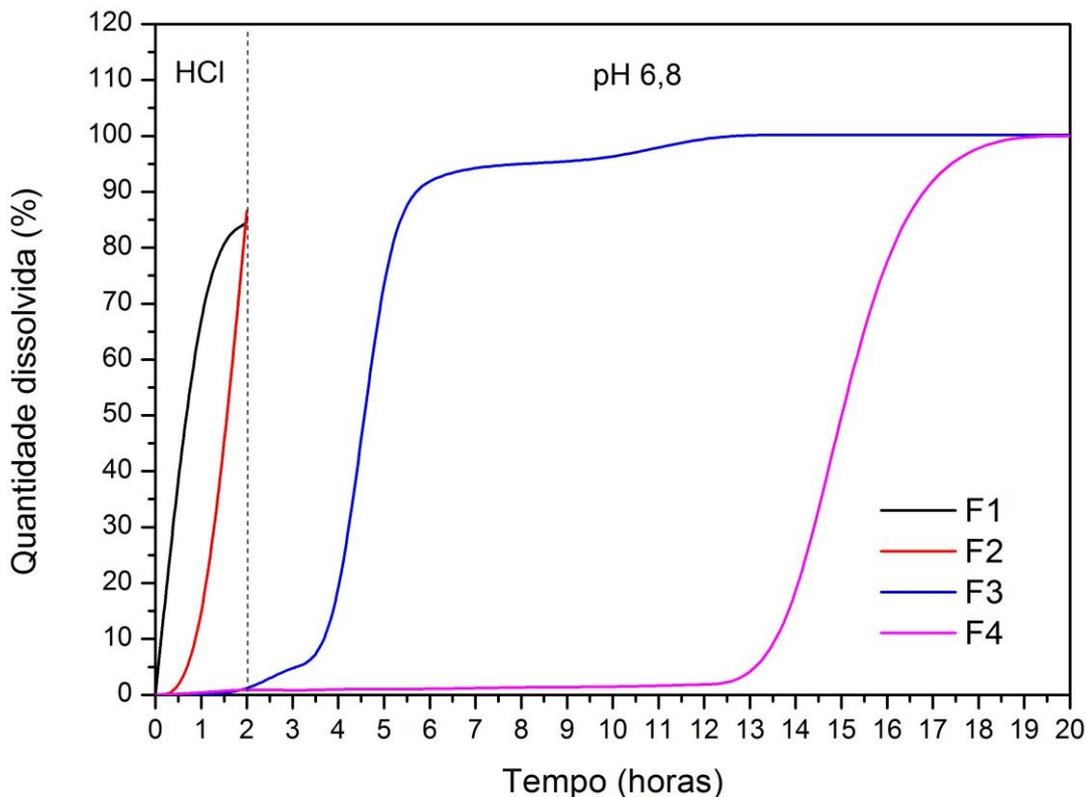
## 5.2 Perfil de dissolução *in vitro*

Os comprimidos sem revestimento contendo o fármaco cloridrato de propranolol apresentam liberação imediata do fármaco, com tempo de dissolução menor que 30 minutos, devido a sua característica de alta solubilidade (classe I biofarmacêutica) (ANVISA, 2010; VOGELPOEL et al., 2004). Desta forma, o cloridrato de propranolol foi utilizado como fármaco modelo onde, o retardo na liberação, deve-se exclusivamente à ação do revestimento proposto.

O perfil de dissolução dos comprimidos revestidos com zeína, quitosana e etilcelulose, correspondente às formulações F1 a F4, estão representados na Figura 12.

Para obter uma absorção máxima do fármaco no cólon, a absorção deve ser mínima ou nula através da mucosa gástrica e do intestino delgado e, para isto o tempo de resistência nestas regiões deve ser considerado. O trânsito da forma farmacêutica através do estômago varia de minutos até 2 horas (pH ácido) e, através do intestino delgado, o trânsito é de aproximadamente 3 a 4 horas (SANGHI e TIWLE, 2016; FREIRE et al., 2006).

Figura 12 – Perfil de dissolução *in vitro* de cloridrato de propranolol comprimidos revestidos com as formulações de revestimento F1 a F4



As formulações F1 e F2 apresentaram liberação do fármaco em meio ácido, com 84,5% e 86,5% respectivamente, dissolvidos em 2 horas de análise em meio ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>, sugerindo que a reduzida proporção de etilcelulose no revestimento, impossibilitou o controle da liberação a partir desse sistema. Com este perfil podemos concluir que as formulações F1 e F2 não são adequadas para liberação modificada, pois indicam que o fármaco será liberado durante a passagem pelo estômago.

É possível observar que a formulação F1 liberou o fármaco logo na primeira hora de ensaio e a formulação F2 após 1 hora, demonstrando a influência da carga de revestimento no perfil de dissolução.

A formulação F3 demonstrou-se como uma alternativa viável para liberação de fármacos no cólon, visto que apresenta gastrorresistência, referente à análise em meio ácido (HCl 0,1 mol.L<sup>-1</sup>), no período de 2 horas, e em pH 6,8 a dissolução de 85,2% de fármaco ocorreu após um período de latência de 5 horas, tempo suficiente para o medicamento percorrer o intestino delgado até o cólon, sendo 100% do fármaco dissolvido em 12 horas de análise.

Para a formulação F4, foi observado um retardo de 16 horas na liberação do fármaco, não sendo, portanto, de interesse para o tipo de aplicação desejada. O perfil de dissolução desta formulação deve-se à maior carga de revestimento comparado com a formulação F3.

Monteiro et al. (2007), estudaram a obtenção de comprimidos matriciais preparados com hidroxipropilmetilcelulose e pectina, contendo quercetina para liberação cólon específica e obtiveram uma formulação promissora com liberação de 75,45% de quercetina em 8 horas de análise, considerando os meios de dissolução ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup> e tampão fosfato pH 6,8.

Em estudo realizado com microesferas formadas por quitosana, Eudragit® e diclofenaco sódico e revestimento com Eudragit® foi obtida uma liberação contínua durante um período de 8 a 12 horas para liberação cólon específica (NA e BAE, 2005).

Quando analisados os polímeros de forma isolada, tanto o revestimento com zeína quanto com quitosana apresentaram liberação do fármaco em meio de dissolução ácido clorídrico 0,1 mol.L<sup>-1</sup>, mesmo quando utilizados 15% de carga de revestimento. Ao contrário, a etilcelulose de forma isolada, apresentou-se insolúvel ao meio de dissolução, não liberando o ativo.

A aplicação da etilcelulose torna-se interessante com a incorporação de agentes intensificadores de permeabilidade devido à sua característica de insolubilidade (MENG et al., 2012). Desta forma, a associação de etilcelulose e quitosana demonstra-se uma alternativa viável, pois permite a modulação da liberação de acordo com o objetivo terapêutico desejado.

Terebesi (2006) realizou o revestimento com solução alcoólica de zeína e 20% de carga de revestimento, em péletes contendo teofilina e obteve liberação de mais de 90% de fármaco, durante 6 horas em pH 1,2. Já em pH 6,8 apenas 25% do total de fármaco foi liberado durante 8 horas com uma cinética de liberação de ordem zero. A diferença na liberação do fármaco foi atribuída à diferença de permeabilidade do filme de zeína nos diferentes meios, pois o fármaco possui solubilidade independente do pH. O comportamento foi associado ao tipo de íon presente no meio que ocasionou a interação com a estrutura da zeína produzindo uma barreira de hidratação.

A quitosana é um biopolímero que tem sido estudada como um material de suporte à liberação de fármacos no cólon devido a sua digestão completa pelas

bactérias, sua sensibilidade ao pH e baixa toxicidade (DUGGAN et al., 2017; KIM et al., 2014; NA e BAE, 2005), o que o torna útil como suporte para obter um efetivo sistema de liberação específica no cólon.

A cinética de liberação da formulação F3 foi avaliada considerando os modelos matemáticos disponíveis, que relacionam a quantidade de fármaco liberado em função do tempo a partir do sistema terapêutico considerado.

O critério utilizado para escolher o modelo que melhor descreve o fenômeno de dissolução foi o coeficiente de correlação (R). Neste contexto, observou-se que o modelo proposto por Weibull obteve  $R = 0,997$ , sendo o modelo que melhor se ajusta ao perfil apresentado em F3.

O modelo proposto por Weibull, representado pela Equação (1), expressa a fração cumulativa do fármaco em solução ao longo do tempo e descreve, matematicamente, a liberação do fármaco, entretanto, o transporte e liberação envolvem, por vezes, múltiplas etapas provocadas por diferentes fenômenos físicos ou químicos, tornando difícil relacionar um modelo matemático que caracterize adequadamente as propriedades cinéticas de dissolução, considerando o conjunto complexo de acontecimentos que ocorrem até a liberação da quantidade total de fármaco, contido na forma farmacêutica.

Considerando as características dos materiais poliméricos utilizados neste estudo, observamos que a combinação de polímeros solúveis e insolúveis torna a liberação do fármaco baseada no intumescimento do filme de revestimento ao longo do trato gastrointestinal, erosão e degradação do polissacarídeo no cólon, resultados que corroboram com os dados obtidos por Vandamme et al., 2002.

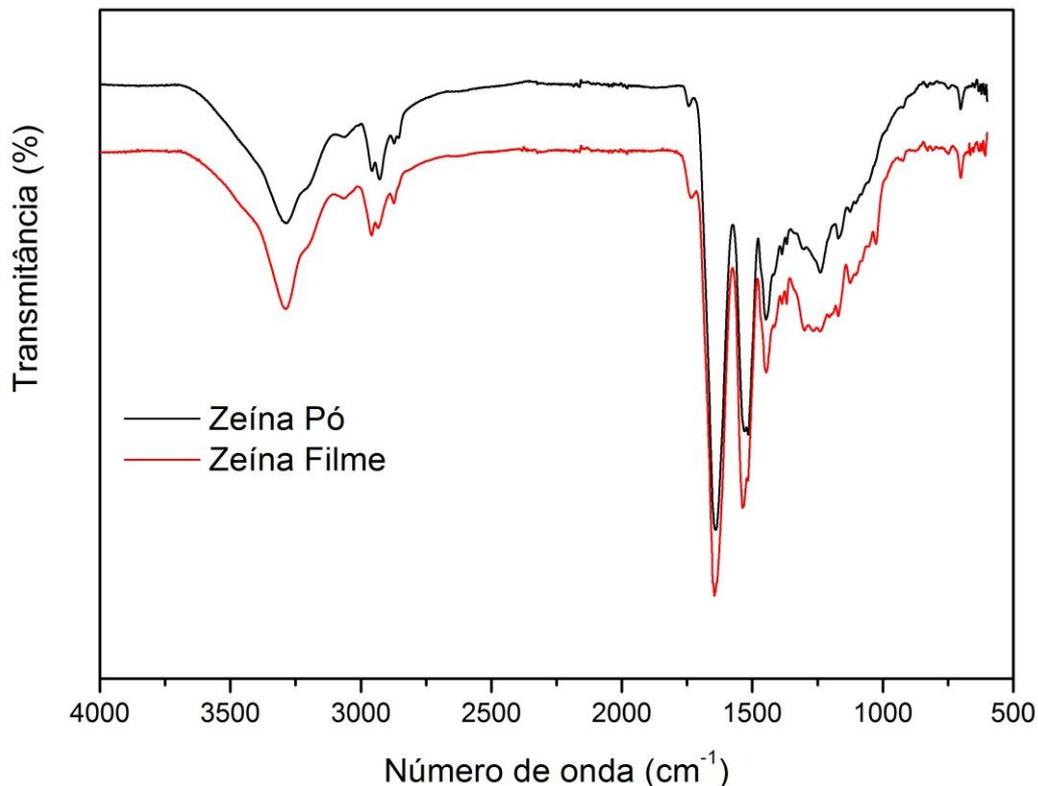
A etilcelulose atua como material insolúvel, permitindo à gastrorresistência da formulação e a quitosana promove o intumescimento gradual e liberação específica ao tipo de ação terapêutica proposta.

### 5.3 Caracterização dos filmes poliméricos

#### 5.3.1 Espectroscopia no Infravermelho (FTIR)

Os espectros de FTIR obtidos para zeína na forma de pó e filme são mostrados na Figura 13.

Figura 13 – Espectros FTIR obtido para zeína na forma de pó e filme.



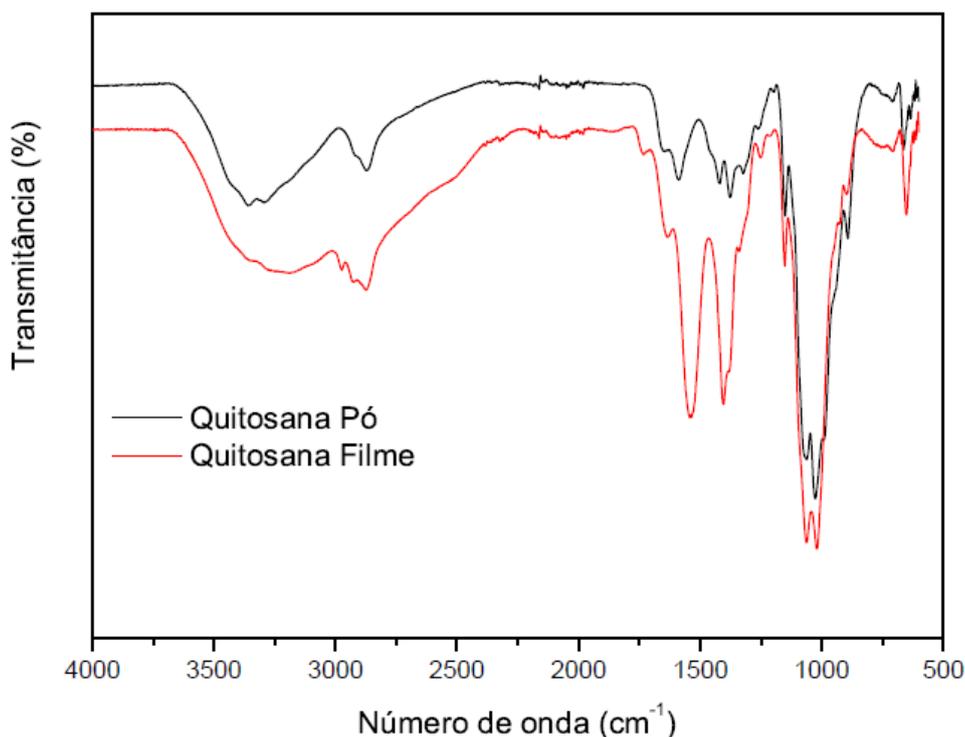
O espectro mostra bandas características de proteína. A banda em  $1650\text{ cm}^{-1}$  corresponde ao estiramento carbonila (C=O) do grupo amida (amida I), a banda em  $1540\text{ cm}^{-1}$  é denominada de amida II e é relativa às vibrações de deformação angular da ligação N-H, essa banda apresenta uma frequência menor do que a da banda correspondente a C=O. A banda em  $1230\text{ cm}^{-1}$  é relativa às vibrações de deformação axial da ligação C-N (amida III). A presença de uma quantidade elevada de estrutura secundária de  $\alpha$ -hélices é confirmada pela banda espectral simétrica em  $1650\text{ cm}^{-1}$ . Entre  $2800$  a  $3500\text{ cm}^{-1}$  aparecem bandas relativa aos estiramentos NH e OH dos aminoácidos das proteínas (ALI *et al.*, 2014; YAO *et al.*, 2009; SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2013).

Avaliando o espectro da zeína na forma de pó e em filme observa-se similaridade nos espectros, demonstrando que a composição química entre as preparações é a mesma. A alteração na banda em  $1250\text{ cm}^{-1}$  relaciona-se as diferentes conformações dos polímeros entre as duas preparações (pó e filme). A adição de plastificante ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$ ), para a formação do filme, apresenta espectro de

absorção principal em  $3000\text{ cm}^{-1}$ ,  $1750\text{ cm}^{-1}$  e entre  $1500$  a  $1000\text{ cm}^{-1}$ , sendo estas sobrepostas com as bandas de absorção do polímero.

O espectro na região infravermelho do biopolímero quitosana é apresentado na Figura 14.

Figura 14 - Espectros FTIR obtido para quitosana na forma de pó e filme



Analisando o espectro pode-se verificar na região entre  $1700$  e  $1300\text{ cm}^{-1}$  bandas características do material. Em  $1650\text{ cm}^{-1}$  a banda é atribuída à deformação axial C=O da carbolina do grupo acetamida, a qual corresponde a parte acetilada da quitosana, nesta mesma região, aparecem sobrepostas ao grupamento N-acetil, os grupamentos amida e grupos OH. Observam-se alterações significativas nesta região que estão atribuídas às conformações dos polímeros, diferenciando o material entre a forma de pó e filme.

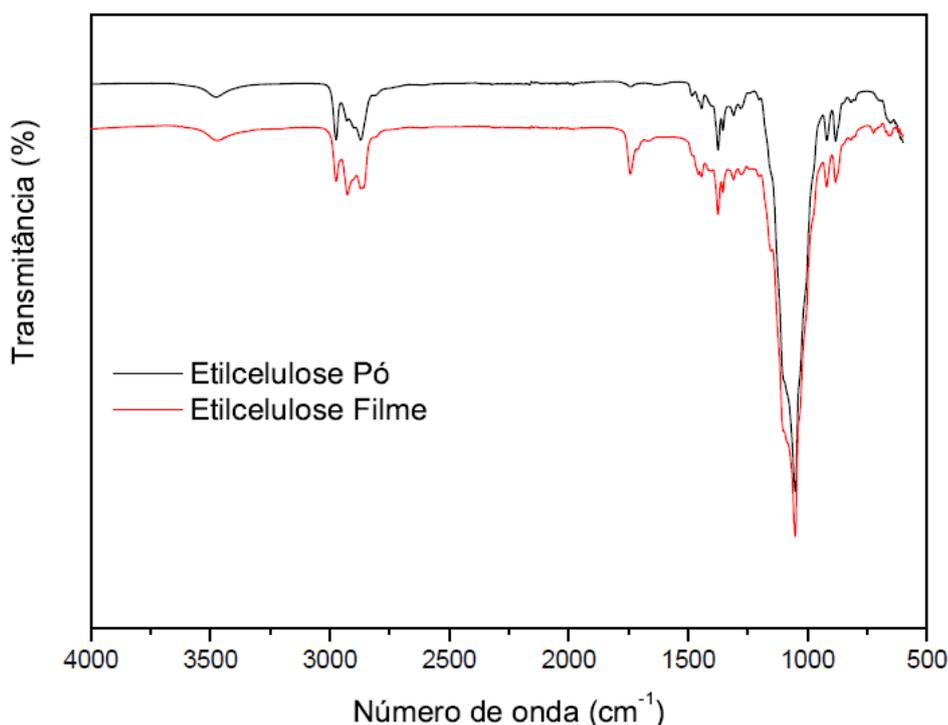
A banda em  $3440\text{ cm}^{-1}$  está atribuída às ligações de hidrogênio de estiramento axial do grupo hidroxila (OH), esta aparece sobreposta à banda de estiramento NH. Comparativamente, observa-se alteração na banda relativa ao grupamento OH, entre a forma pó e filme, devido as diferentes interações entre as hidroxilas nas duas preparações.

Em relação às piranoses, podemos observar vibrações entre  $1200$  a  $800\text{ cm}^{-1}$  que estão associadas às ligações químicas e bandas na região de  $2850\text{ cm}^{-1}$  que são atribuídas aos grupos  $\text{CH}_2$ . As bandas na região entre  $1300$  a  $1400\text{ cm}^{-1}$  correspondem à deformação angular simétrica do grupo  $\text{CH}_3$ . (SÁNCHEZ et al., 2011; SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2013).

Destaca-se que, na preparação do filme polimérico fez-se uso de plastificante e ácido acético, sendo que o plastificante ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_7$ ) apresenta bandas características em  $3000\text{ cm}^{-1}$ ,  $1750\text{ cm}^{-1}$  e na região entre  $1500$  a  $1000\text{ cm}^{-1}$  e o ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) bandas características em  $3000\text{ cm}^{-1}$  e na região entre  $1700$  a  $1300\text{ cm}^{-1}$ , que corroboram em diferenças de intensidade nas regiões de sobreposição.

Nos espectros de FTIR obtidos para etilcelulose, apresentados na Figura 15, podem ser identificadas bandas características de hidroxila (OH), aproximadamente em  $3500\text{ cm}^{-1}$  e, entre  $2974\text{ cm}^{-1}$  a  $2869\text{ cm}^{-1}$  aparecem bandas referentes ao estiramento C–H. Outras bandas importantes são evidenciadas em  $1090$  e  $1370\text{ cm}^{-1}$ , correspondentes ao estiramento C–O–C e à flexão C–H, respectivamente. Bandas entre  $1200$  a  $800\text{ cm}^{-1}$  estão associadas às ligações químicas das piranoses e bandas na região de  $2850\text{ cm}^{-1}$  são atribuídas aos grupos  $\text{CH}_2$  (SILVERSTEIN, WEBSTER, KIEMLE, 2013; TRIVEDI et al., 2015).

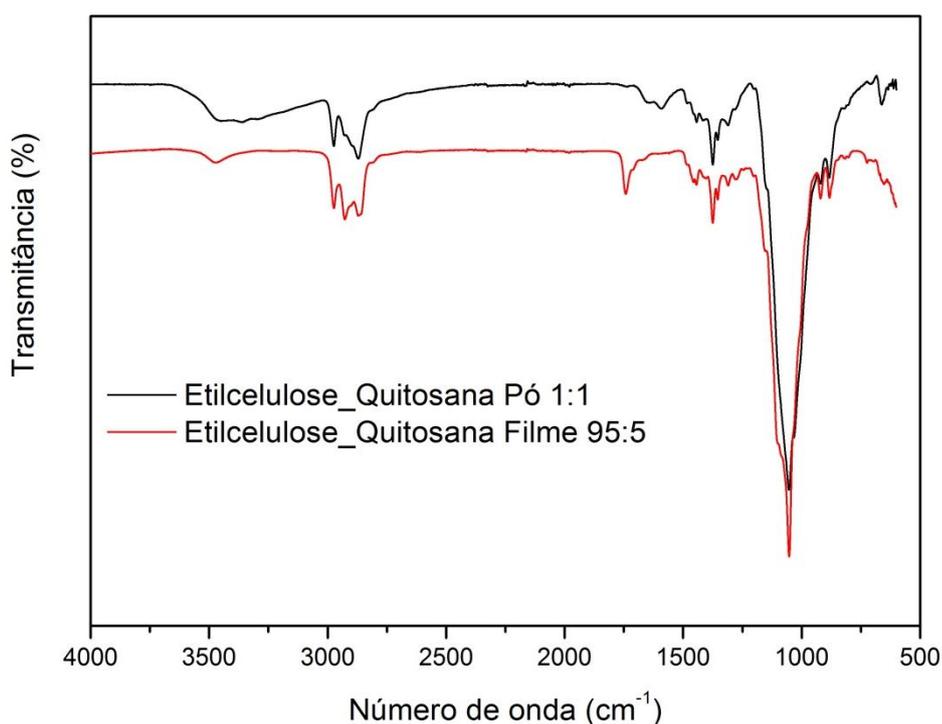
Figura 15 - Espectros FTIR obtido para etilcelulose na forma de pó e filme



A presença de plastificante no filme pode ser claramente identificada com base na banda dos grupos éster. O pico mais expressivo, em  $1750\text{ cm}^{-1}$ , pertence às vibrações C=O. As demais bandas características do plastificante são coincidentes com as regiões de absorção de etilcelulose, com banda de grupamento OH e vibração C-O-C do grupamento éster (HEGYESI et al., 2013). Subtraindo o espectro do plastificante, observamos que as bandas características de etilcelulose mostram-se inalteradas comparando os espectros da forma pó e filme, mostrando que não ocorre alterações significativas em seus grupos funcionais.

Com intuito de avaliar as interações entre os grupos funcionais dos polímeros utilizados na mistura foi realizado a análise de FTIR (Figura 16) para mistura física dos pós etilcelulose e quitosana e após a formação de filme por *casting*.

Figura 16 - Espectros FTIR obtido para a mistura etilcelulose:quitosana na forma de pó e filme

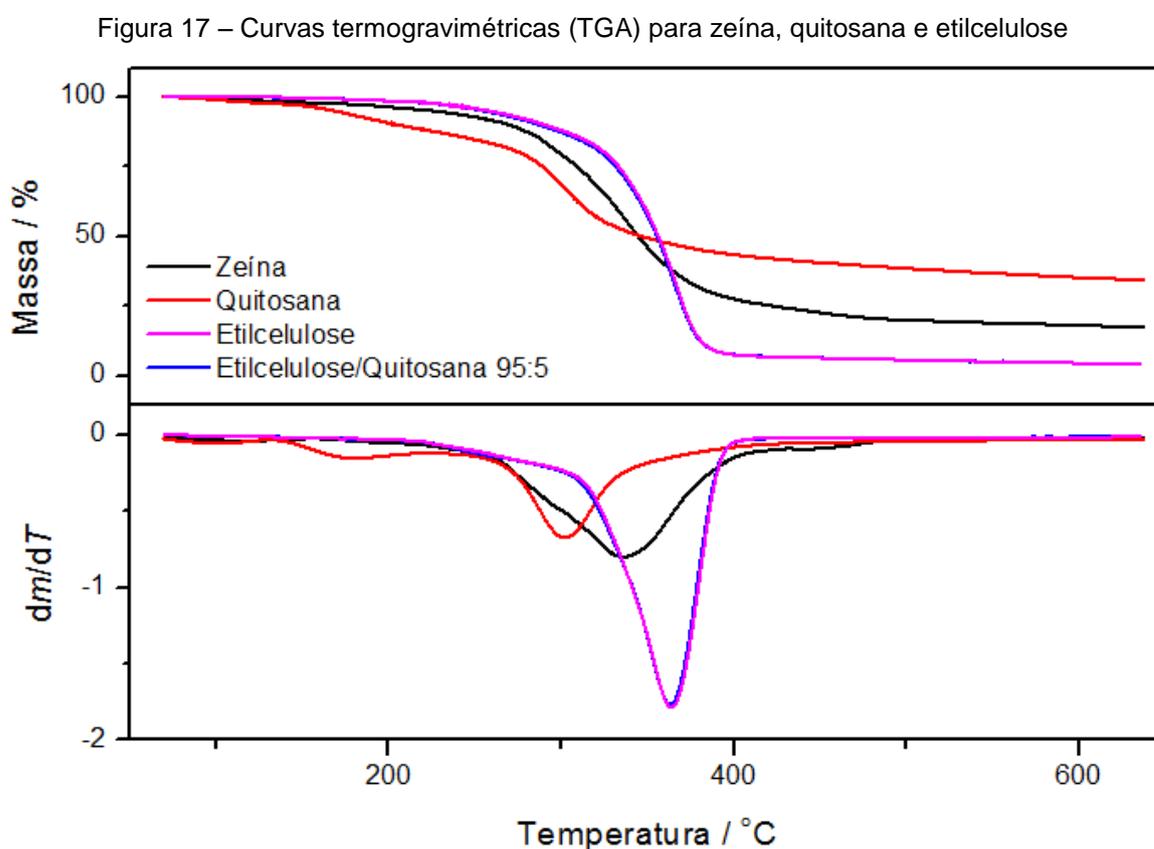


Avaliando o espectro pode-se observar bandas características em comum entre os polímeros como presença de hidroxila, piranoses, estiramento C-H, grupo  $\text{CH}_3$  e vibração C-O-C do grupamento éster. Não foram observadas alterações significativas na mistura em relação aos polímeros isolados.

A inclusão de plastificante na produção do filme pode ser identificada em  $1750\text{ cm}^{-1}$ , banda que caracteriza as vibrações C=O do trietil citrato.

### 5.3.2 Análises térmicas

A temperatura de degradação dos polímeros é demonstrada através das curvas termogravimétricas (TGA), com a perda de massa *versus* temperatura e sua função derivada, apresentadas na Figura 17.



A degradação térmica dos polímeros ocorre em mais de uma etapa. A maior estabilidade térmica corresponde à amostra de etilcelulose, com máximo de perda de massa em aproximadamente  $375\text{ }^{\circ}\text{C}$  e, ao contrário, a amostra de quitosana apresentou menor estabilidade térmica, com máximo de perda de massa em aproximadamente  $300\text{ }^{\circ}\text{C}$  e leve perda à  $175\text{ }^{\circ}\text{C}$ , esta perda inicial de massa pode estar relacionada com perda de compostos voláteis, como água e ácido acético.

Entretanto, etilcelulose e quitosana quando misturadas, na proporção da aplicação, apresentam perfil de degradação tal qual o apresentado para etilcelulose isolada, demonstrando que a adição de quitosana não interfere na estabilidade térmica da mistura.

Os dados apresentados nesta avaliação complementam os resultados obtidos na análise FTIR, demonstrando que as interações químicas se mantêm, sendo indicativo de que não houve incompatibilidades entre os materiais utilizados na mistura.

A zeína apresentou perfil de estabilidade térmica intermediária ao da quitosana e etilcelulose, com início da perda de massa em 290 °C e razão de degradação máxima aproximadamente em 320 °C.

Quanto aos processos energéticos, não foi possível observar alterações significativas, através da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) para os polímeros estudados.

### 5.3.3 Análises Mecânicas

O comportamento mecânico dos polímeros pode ser facilmente visualizado observando-se a sua curva tensão-deformação. As curvas obtidas para os filmes isolados e para a mistura etilcelulose:quitosana estão apresentados na Figura 18 e, os resultados em termos do módulo Young e limite de escoamento estão apresentados na Tabela 6.

As curvas de tensão *versus* deformação demonstram que os materiais estudados apresentam comportamentos diferentes quando submetidos à tração mecânica. Comparativamente, a quitosana é o material que menos se deforma mostrando-se mais rígido, ao contrário, a etilcelulose apresenta alta deformação com baixa tensão comportando-se de forma mais elástica. Estes resultados podem ser visualizados também em módulo de Young, que indica o nível de rigidez do polímero, ou seja, quanto maior for o valor do módulo, maior será a rigidez. Nesta perspectiva, observa-se que a quitosana apresentou o valor mais elevado (7,000 GPa) e a etilcelulose o mais baixo (0,666 GPa).

Quando misturados, os resultados de etilcelulose:quitosana, na proporção da aplicação, revelam que o comportamento mecânico, demonstrado na curva tensão-

deformação, torna-se intermediário ao dos polímeros isolados. A adição de quitosana proporcionou um aumento no módulo de Young demonstrando que ocorre maior interação intermolecular no material resultante da mistura.

Figura 18 - Curvas Tensão - Deformação dos filmes poliméricos

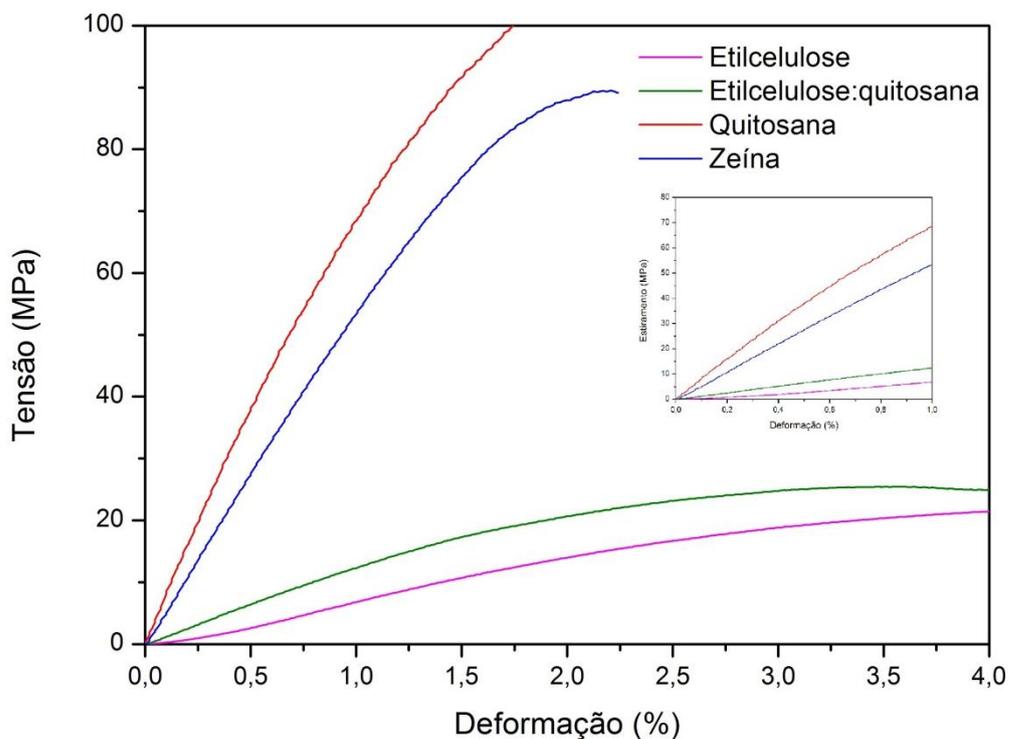


Tabela 6 - Propriedades mecânicas dos filmes poliméricos quanto ao módulo de Young e limite de escoamento

Filme	Módulo de Young	Limite de Escoamento
	(GPa)	(MPa)
Etilcelulose	0,666	5,10
Etilcelulose:quitosana	1,000	4,85
Quitosana	7,000	11,00
Zeína	4,800	1,90

Observa-se que a mistura proposta não apresentou alterações significativas quanto às análises térmicas e FTIR, entretanto observa-se a modificação do material

quando é analisado o seu comportamento mecânico. O aumento das interações entre as macromoléculas contribui para elevar a resistência do filme.

Em relação ao limite de escoamento, apresentado na Tabela 6, observa-se que o menor valor remete ao filme de zeína. Este parâmetro indica a tensão que o material suporta até iniciar-se a deformação plástica e define o poder de escoamento das moléculas poliméricas durante o estiramento. O limite de escoamento para a mistura etilcelulose:quitosana apresentou valor inferior aos polímeros isolados demonstrando a menor mobilidade molecular, o que resulta em aumento da resistência.

#### 5.3.4 Transmissão de Vapor de Água

Os resultados de transmissão de vapor de água para os filmes de zeína e para a mistura etilcelulose:quitosana foram de  $304,76 \text{ g.h}^{-1}.\text{m}^{-2}$  e  $304,46 \text{ g.h}^{-1}.\text{m}^{-2}$  respectivamente. Desta forma, a diferença estatística entre os filmes não é significativa ( $p \leq 0,05$ ).

Etilcelulose absorve muito pouco a água do ar úmido ou durante imersão e, a pequena quantidade evapora-se rapidamente apresentando, desta forma, utilidade como barreira à umidade melhorando a estabilidade da formulação (ROWE, SHESKEY e OWEN, 2006). Observa-se que o filme de zeína mostra-se semelhante ao da etilcelulose em valor de transmissão de água e esta característica demonstra que zeína apresenta boas perspectivas para ser utilizado como barreira à umidade.

Esta propriedade da zeína, em grande parte, está relacionada à sua característica hidrofóbica, devido a predominância de aminoácidos apolares e, da homogeneidade da matriz polimérica (ALI et al., 2014; KAYACI e UYAR, 2012; MEHTA e TRIVEDI, 2012; SHUKLA e CHERYAN, 2001). Em termos gerais, um material de revestimento com baixa permeabilidade ao vapor de água, mostra-se interessante visto que permite uma estabilidade mais prolongada para fármacos sensíveis a esta condição ambiental, proporcionando maior tempo de prateleira ao medicamento e, aplicação como camada de selagem separando componentes incompatíveis.

## 6 CONCLUSÃO

Polímeros naturais são matérias primas interessantes para aplicação farmacêutica e até o presente momento possuem poucas publicações em revestimento de comprimidos para liberação modificada de fármacos.

A quitosana, mesmo sendo degradada pela microflora do cólon e permitindo aplicabilidade em sistema de liberação cólon específica, necessita estar associada a polímeros com características insolúveis para assim percorrer o trato gastrointestinal.

Os resultados apontam que o delineamento da proporção entre polímeros com solubilidades diferentes, assim como a carga de revestimento aplicada sobre os núcleos, são componentes fundamentais para a eficácia do sistema terapêutico.

Os dados de dissolução *in vitro* apresentados mostraram que é possível obter comprimidos revestidos para liberação no cólon contendo mistura de polímeros com características físico-químicas e mecanismos de liberação diferentes, como é o caso da quitosana e etilcelulose. A combinação entre proporção dos polímeros e porcentagem de carga de revestimento que apresentou melhor resultado foi a proporção de 95:5 etilcelulose/quitosana e 5% de carga de revestimento.

Zeína apresenta propriedades de formação de filme, impermeabilidade e facilidade na aplicação do revestimento, podendo ser utilizada como camada de selagem para proteção do núcleo contendo o fármaco de materiais incompatíveis e como barreira contra umidade. Esta característica é interessante, do ponto de vista da tecnologia farmacêutica, visto que um material com barreira à umidade permite a proteção de fármacos sensíveis à esta condição ambiental.

Os resultados obtidos quanto à estabilidade térmica e FTIR não demonstraram incompatibilidades nos filmes utilizados, sendo que a estabilidade térmica da etilcelulose foi mantida em associação com quitosana.

Os perfis mecânicos dos filmes poliméricos, quanto à deformação e estiramento, demonstraram que, com a mistura proposta, ocorre aumento do módulo de Young e desta forma maior interação intermolecular entre os materiais.

Conclui-se que os biopolímeros zeína e quitosana apresentam características desejáveis à aplicação em revestimento de comprimidos e com o estudo realizado foi possível a aplicação em sistema de liberação de fármaco no cólon.

## REFERÊNCIAS

- ADERIBIGBE, B. A; OWONUBI, S. J; JAYARAMUDU, J; SADIKU, E. R; RAY, S. S. Targeted drug delivery potential of hydrogel biocomposites containing partially and thermally reduced graphene oxide and natural polymers prepared via green process. **Colloid and Polymer Science**, v. 293, p. 409-420, 2015.
- AHMED, I. S. Effect of simulated gastrointestinal conditions on drug release from pectin/ethylcellulose as film coating for drug delivery to the colon. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 31, p. 465 - 470, 2005.
- ALI, S; KHATRI, Z; OH, K. W; KIM, I; KIM, S. H. Zein/Cellulose Acetate Hybrid Nanofibers: Electrospinning and Characterization. **Macromolecular Research**, Seoul, v. 22, n. 9, p. 971-977, 2014. ISSN 2092-7673.
- ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.
- ANVISA, A. N. D. V. S. **Farmacopéia Brasileira**. 5. ed. Brasília: Fundação Oswaldo Cruz, v. 2, 2010.
- American Society for Testing and Materials – ASTM. **Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting**. D 882, 2002.
- American Society for Testing and Materials – ASTM. **Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials**. E96-E96M, 2010.
- ARAÚJO, C. A. Bibliometria: evolução histórica e questões atuais. **Pesquisa Brasileira em Ciência da Informação e Biblioteconomia**, Porto Alegre, v. 12, n. 1, p. 11-32, junho 2006.
- AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2ª. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- AZEVEDO, V. V; CHAVES, S A; BEZERRA, D. C; LIA FOOK, M. V; COSTA, A. C. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 2.3, p. 27 - 34, 2007. ISSN 1809-8797.
- BASSYOUNI, F; ELHALWANY, N; REHIM, M. A; NEYFEH, M. Advances and new technologies applied in controlled. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, p. 2165-2200, 2015.
- BAWA, P; PILLAY, V; CHOONARA, Y. E; DU TOIT, L. C. Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery. **Biomedical Materials**, v. 4, p. 1-15, 2009.
- BISHARAT, L. M. N. **An investigation into the use of zein proteins as pharmaceutical excipients for modified drug release application**. 273 f. Thesis (Doctor) - School of Pharmacy , University of East Anglia, 2012.

CHOI, S. W.; KIM, W. S.; KIM, J. H. Surface modification of functional nanoparticles for controlled drug delivery. **Journal of Dispersion Science and Technology**, Seoul, v. 24, p. 475-487, 2003.

CHONG, S., SEXTON, A., ROSE, R., KENT, S. J., ZELIKIN, A. N. A paradigm for peptide vaccine delivery using viral epitopes encapsulated in degradable polymer hydrogel capsules. **Biomaterials**, Melbourne, n. 30, p. 5178–5186, 2009.

CHOWDARY, K. P. R., MADHAVI, B. L. R. Preparation and Evaluation of Mucoadhesive Microcapsules Employing Olibanum Resin for Controlled Release of Aceclofenac. **Asian Journal of Chemistry**, Índia, v. 22, n. 7, p. 5175-5181, julho 2010. ISSN 0970-7077.

CHOWDARY, K. P. R., PANGULURI, S. Olibanum resin coated microcapsules of gliclazide: Preparation and evaluation for controlled release. **Asian Journal of Chemistry**, Índia, v. 20, n. 7, p. 5461-5468, outubro 2008. ISSN 0970-7077.

CHOWDARY, K. P. R., PANGULURI, S. Olibanum Resin Coated Microcapsules of Glipizide: Preparation and Evaluation for Controlled Release. **Asian Journal of Chemistry**, Índia, v. 21, n. 7, p. 5061-5067, setembro 2009. ISSN 0970-7077.

CHOWDARY, K. P. R., PANGULURI, SRINIVAS. Evaluation of olibanum resin as microencapsulating agent for controlled release of glimepiride. **Asian Journal of Chemistry**, Índia, v. 20, n. 7, p. 5391-5398, outubro 2008. ISSN 0970-7077.

COSTA, P. J. C. Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Porto, v. 38, n. 2, p. 141-153, 2002.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Porto, 2001. 123-133.

DHANYA, A.T., HARIDAS K. R., DIVIA N., SUDHEESH S. Development of Zein-Pectin Nanoparticle as Drug carrier. **International Journal of Drug Delivery**, Kerala, v. 4, n. 2, p. 147-152, 2012. ISSN 0975-0215.

DUGGAN, S; CUMMINS, W; DONOVAN, O; HUGHES, H; OWENS, E. Thiolated polymers as mucoadhesive drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Waterford, v. 100, p. 64-78, 2017. ISSN 0928-0987.

FENG, S., HUANG, G. Effects of emulsifiers on the controlled release of paclitaxel (Taxol<sup>®</sup>) from nanospheres of biodegradable polymers. **Journal of Controlled Release**, Singapore, 2001. 53–69.

FENG, X. H; EAST, A J; HAMMOND, W. B; ZHANG, Y; JAFFE, M. Overview of advances in sugar-based polymers. **Polymers for Advances Technologies**, Newark, v. 22, n. 1, p. 139-150, 2011.

FOTAKI, N.; VERTZONI, M. Biorelevant Dissolution Methods and Their Applications in In Vitro/In Vivo Correlations for Oral Formulations. **The Open Drug Delivery Journal**, v. 4, p. 2-13, 2010. ISSN 1874-1266.

FREIRE, A. C; PODCZECK, F; SOUZA, J; VEIGA, F. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I - O cólon como local de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 319-335, 2006.

GRUETZMANN, R.; WAGNER, K. G. Quantification of the leaching of triethyl citrate/polysorbate 80 mixtures. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, Tubingen, v. 60, p. 159-162, 2005. ISSN 0939-6411.

HEGYESI, D; SOVÁNY, T; BERKESI, O; PINTYE-HÓDI, K; REGDON JR. Study of the effect of plasticizer on the structure and surface characteristics of ethylcellulose free films with FT-IR spectroscopy. **Microchemical Journal**, Szeged, v. 110, p. 36-39, 2013.

HEIN, S; WANG, K; STEVENS, W. F; KJEMS, J. Chitosan composites for biomedical applications: status, challenges and perspectives. **Materials Science and Technology**, v. 24, p. 1053-1061, 2008. ISSN 0267-0836.

HUANG, S.; FU, X. Naturally derived materials-based cell and drug delivery systems in skin regeneration. **Journal of Controlled Release**, Beijing, v. 142, p. 149-159, 2010. ISSN 0168-3659.

JAIN, A. K., JAIN, C. P. Naturally Occurring Biodegradable Polymers for Controlled Release of Ciprofloxacin for Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, Rajasthan, v. 4, n. 2, p. 16-22, 2011. ISSN 0974-2441.

KANGARLOU, S.; HARIRIAN, I. Physico-Mechanical Analysis of Free Ethylcellulose Films Plasticized with Incremental Weight Percents of Dibutyl Sebacate. **Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, p. 135 - 142, 2007.

KATZUNG, B. G; MASTERS, S. B; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014.

KAYACI, F; UYAR, T. Electrospun zein nanofibers incorporating cyclodextrins. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, p. 558-568, 2012. ISSN 0144-8617.

KIM, J. K; KIM, H. J; CHUNG, J; LEE, J; YOUNG, S; KIM, Y. Natural and synthetic biomaterials for controlled drug delivery. **Archives of Pharmacal Research**, Seoul, v. 37, p. 60-68, 2014.

KONA, S., DONG, J., LIU, Y., TAN, J., NGUYEN, K. T.. Biodegradable nanoparticles mimicking platelet binding as a targeted and controlled drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, p. 516– 524, 2012. ISSN 0378-5173.

LAI, H. L.; PITT, K.; CRAIG, D. Q. M. Characterisation of the thermal properties of ethylcellulose using differential scanning and quasi-isothermal calorimetric approaches. **International Journal of Pharmaceutics**, Norwich, v. 386, p. 178-184, 2010. ISSN 0378-5173.

LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, V. T. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química Nova**, Florianópolis, v. 32, n. 3, p. 672-678, 2009.

LAWTON, J. W. Zein: A History of Processing and Use. **Cereal Chem**, v. 79, p. 1 - 18, 2002.

LI, L; ZHANG, X; GU, X; MAO, S. Applications of Natural Polymeric Materials in Solid Oral Modified-Release Dosage Forms. **Current Pharmaceutical Design**, Shenyang, v. 21, n. 40, p. 5854-5867, 2015. ISSN 1381-6128.

LUNARDI, M. S., CASTRO, J. M. F., MONAT, A. S. Visualização dos resultados do Yahoo em nuvens de texto: uma aplicação. **InfoDesign Revista Brasileira de Design da Informação**, v. 5, n. 1, p. 21-35, 2008. ISSN 1808-5377.

LUO, Y; ZHANG, B; WHENT, M; YU, L; WANG, Q. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 85, p. 145 - 152, 2011. ISSN 0927-7765.

LVOV, Y.; AEROV, A.; FAKHRULLIN, R. Clay nanotube encapsulation for functional biocomposites. **Advances in Colloid and Interface Science**, Ruston, v. 207, p. 189-198, 2014.

LYNN, D. M. Peeling Back the Layers: Controlled Erosion and Triggered Disassembly of Multilayered Polyelectrolyte Thin Films. **Advanced Materials**, Madison, n. 19, p. 4118–4130, 2007.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Coimbra, v. 38, n. 4, p. 376-399, 2002.

MEHTA, F.; TRIVEDI, P. Formulation And Characterization Of Natural Biodegradable Chewing Gum. **International Journal of PharmTech Research**, v. 4, p. 889 - 899, 2012. ISSN 0974-4304.

MELO JUNIOR, V. P. **Caracterização dos processos de revestimento de núcleos: influência dos sistemas perfurados e do tipo de solvente**. 121 f. Dissertação (Mestrado em Fármaco e Medicamentos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

MENG, J; LEVINA, M; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R; ROUND, A. N; READING, M; CRAIG, D. Q. M. The Development of Thermal Nanoprobe Methods as a Means of Characterizing and Mapping Plasticizer Incorporation into Ethylcellulose Films. **Pharmaceutical Research**, v. 29, p. 2128-2138, 2012.

MONTEIRO, L. M; SOUZA, A. E; GIANOTTO, E. A. S; NERY, M. M. F; DUARTE, J.C; FREITAS, O; CASAGRANDE, R; BARACAT, M. M. Comprimidos Matriciais

Preparados com Hidroxipropilmetilcelulose e Pectina contendo Quercetina para Liberação Cólon-específica. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, p. 179-184, 2007

MUELLER, R.; KLEINEBUDDER, P. Comparison of a laboratory and a production coating spray gun with respect to scale-up. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, 2007.

NA; BAE. **Polymeric Drug Delivery Systems (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)**. 1. ed. Nova York: Informa Healthcare, v. 148, 2005.

OGAJI, I.J., NEP, E. I., AUDU-PETER, J.D. Advances in Natural Polymers as Pharmaceutical Excipients. **Pharmaceutica Analytica Acta**, Plateau State, v. 3, n. 1, 2011. ISSN 2153-2435.

OKUBO, Y. Bibliometric Indicators and Analysis of Research Systems: Methods and Examples. **OECD Science**, Paris, janeiro 1997. 1 - 71.

ORÉFICE, R. L.; VASCONCELOS, W. L.; MORAES, M. A. S. Estabilidade de Fases em Blendas de Policarbonato-Poliestireno Avaliada por Micro-FTIR, Análise Térmica e Microscopia Eletrônica de Varredura. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 14, p. 129-133, 2004.

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

RAMTEKE, K. H; DIGHE, P. A; KHARAT, A. R; PATIL, S. V. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. **Scholars Academic Journal of Pharmacy (SAJP)**, Kolhapur, 2014. 388-396.

RAVI, V; KUMAR, P; HATNA, S. Influence of natural polymer coating on novel colon targeting drug delivery system. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, Mysore, v. 19, p. 2131–2136, 2008.

REN, Y; JIANG, L; YANG, S; GOA, S; YU, H; HU, J; HU, D; MAO, W; PENG, H; ZHOU, Y. Design and preparation of a novel colon-targeted tablet of hydrocortisone. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, Daqing, v. 52, n. 2, p. 239-250, 2016.

ROWE, R. C; SHESKEY, P. J; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 5. ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.

ROWE, R. C; SHESKEY, P. J; QUINN, M. E. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6. ed. London: Pharmaceutical Press, 2009.

SÁNCHEZ, R; STRINGARI, G. B; FRANCO, J. M; VALENCIA, C; GALLEGOS, C. Use of chitin, chitosan and acylated derivatives as thickener agents of vegetable oils for bio-lubricant applications. **Carbohydrate Polymers**, Huelva, n. 58, p. 705-714, 2011.

SANGHI, D. K; TIWLE, R. Medical Rational Of Colloidal Drug, Gene Delivery And It's Characterization Aspects. **International Journal of Innovative Drug Discovery**, v. 6, p. 8-17, 2016. ISSN 2249 - 7609.

SERRA, C. H. D. R; STORPIRTIS, S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 79-88, 2007.

SESSA, D. J; CHENG, H. N; KIM, S; SELLING, G. W; BISWAS, A. Zein-based polymers formed by modifications with isocyanates. **Industrial Crops and Products**, v. 43, p. 106-113, 2013. ISSN 0926-6690.

SESSA, D. J.; SELLING, G. W.; BISWAS, A. Reaction of Zein with Methylene-diphenyl Diisocyanate in the Melt State: Thermal, Mechanical, and Physical Properties. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, Peoria, v. 51, p. 9199-9203, 2012.

SHARMA, R; RAWAL, R. K; MALHOTRA, M; SHARMA, A. K; BHARDWAJ, T. R. Design, synthesis and ex-vivo release studies of colon-specific polyphosphazene-anticancer drug conjugates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, p. 1104-1114, 2014.

SHUKLA, R.; CHERYAN, M. Zein: the industrial protein from corn. **Industrial Crops and Products**, v. 13, p. 171-192, 2001. ISSN 0926-6690.

SILVA, H. S; DOS SANTOS, K. S; FERREIRA, E. I. Quitosana: Derivados Hidrossolúveis, Aplicações Farmacêuticas e Avanços. **Química Nova**, v. 29, p. 776 - 785, 2006.

SILVERSTEIN, R. M; WEBSTER, F. X; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7<sup>a</sup>. ed. Rio de Janeiro: LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora Ltda., 2013.

SINHA, V. R; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 224, p. 19-38, 2001. ISSN 0378-5173.

SRINIVAS, I; DIXIT, A. A; REDDY, P. V. S; REDDY, B. P; MOHAN, M. S; RAVINDER, K; PERGAMENT, E. D; NASARE, V. D. **Pharmaceutical Compositions Having a Swellable Coating**. US 2005/0042277 A1, 24 feb 2005.

SUBR, V; ULBRICH, K. Synthesis and properties of new N-(2-hydroxypropyl)-methacrylamide copolymers containing thiazolidine-2-thione reactive groups. **Reactive & Functional Polymers**, Prague, v. 66, n. 12, p. 1525-1538, 2006.

TEREBESI, I. **Alternative Polymers and Processes for Coating**. Thesis (Doctor) - Freien Universitat Berlin, 2006.

TRIVEDI, M. K; BRANTON, A; TRIVEDI, D; NAYAK, G; MISHRA, R. K; JANA, S. Characterization of Physicochemical and Thermal Properties of Biofield Treated Ethyl

Cellulose and Methyl Cellulose. **International Journal of Biomedical Materials Research**, v. 3, n. 6, p. 83-91, 2015.

VAARUM, K. M; SMIDSRØD, O. Structure–Property Relationship in Chitosans. In: DUMITRIU, S. **Polysaccharides: structural diversity and functional versatility**. 2. ed. Nova York: [s.n.], 2005. Cap. 26, p. 643 - 660.

VANDAMME, T. F; LENOURRY, A; CHARRUEAU, C; CHAUMEIL, J. C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate Polymers**, n. 48, p. 219-231, 2002.

VILLANOVA, J. C. O; ORÉFICE, R. L. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Belo Horizonte, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

VOGELPOEL, H; WELINK, J; AMIDON, G. L; JUNGINGER, H. E; MIDHA, K. K; MÖLLER, H; OLLING, M; SHAH, V. P; BARENDTS, D. M. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 8, p. 1945-1956, 2004.

WANG, Q; JAMAL, S; DETAMORE, M. S; BERKLAND, C. PLGA-chitosan/PLGA-alginate nanoparticle blends as biodegradable colloidal gels for seeding human umbilical cord mesenchymal stem cells. **Journal of Biomedical Materials Research**, Kansas, v. 96A, p. 520-527, 2011.

XU, L; HUANG, Y. A; ZHU, Q. J; YE, C. Chitosan in Molecularly-Imprinted Polymers: Current and Future Prospects. **International Journal of Molecular Sciences**, Guizhou, v. 16, n. 8, p. 18328-18347, 2015.

YANG, L; CHU, J. S; FIX, J. A. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 235, p. 1-15, 2002. ISSN 0378-5173.

YAO, C; LI, X; SONG, T; LI, Y; PU, Y. Biodegradable nanofibrous membrane of zein/silk fibroin by electrospinning. **Polymer International**, Nanjing, v. 58, p. 396-402, 2009.

ZHANG, Y; CHAN, H. F; LEONG, K. W. Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Durham, v. 65, p. 104-120, 2013.

ZHOU, Y, SHARMA, N., DESHMUKH, P, LAKHMAN, R. K, JAIN, M, KASI, R. M. Hierarchically Structured Free-Standing Hydrogels with Liquid Crystalline Domains and Magnetic Nanoparticles as Dual Physical Cross-Linkers. **Journal of the American Chemical Society**, Storrs, v. 134, p. 1630–1641, 2012.