

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA DE PROCESSOS
QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS

GENICE IURCKEVICZ

**UTILIZAÇÃO DE AMIDO RETICULADO COMO MATRIZ PARA
IMOBILIZAÇÃO DO FÁRMACO DICLOFENACO DE SÓDIO**

DISSERTAÇÃO

PATO BRANCO

2014

GENICE IURCKEVICZ

UTILIZAÇÃO DE AMIDO RETICULADO COMO MATRIZ PARA IMOBILIZAÇÃO DO FÁRMACO DICLOFENACO DE SÓDIO

Dissertação de mestrado, apresentada ao Programa de Pós-graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de “Mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos” - Área de conhecimento: Química de Materiais.

Orientadora: Dr^a. Patrícia Teixeira Marques.

196u

Iurckevicz, Genice.

Utilização de amido reticulado como matriz para imobilização do fármaco diclofenaco de sódio / Genice Iurckevicz. -- 2014.

73 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: Profa. Dra. Patrícia Teixeira Marques

Dissertação (Mestrado) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos. Pato Branco, PR, 2014.

Bibliografia: f. 67 – 73.

1. Reticulação. 2. Polissacarídeo. 3. Trimetafosfato de sódio. I. Marques, Patrícia Teixeira, orient. II. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos. III. Título.

CDD (22. ed.) 660.281



Ministério da Educação
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Câmpus Pato Branco
Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de
Processos Químicos e Bioquímicos



TERMO DE APROVAÇÃO Nº 12

Título da Dissertação

**UTILIZAÇÃO DE AMIDO RETICULADO COMO MATRIZ PARA IMOBILIZAÇÃO DO
FÁRMACO DICLOFENACO DE SÓDIO**

Autora

GENICE IURCKEVICZ

Esta dissertação foi apresentada às 9 horas do dia 23 de julho de 2014, como requisito parcial para a obtenção do título de MESTRE EM TECNOLOGIA DE PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS – Linha de pesquisa em Química de Materiais – no Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos. A autora foi arguida pela Banca Examinadora abaixo assinada, a qual, após deliberação, considerou o trabalho aprovado.

Prof^a. Dra. Patrícia Teixeira Marques - UTFPR
Presidente

Prof. Dr. Vanderlei Aparecido de Lima – UTFPR
Examinador

Prof. Dr. Carlos Ricardo Maneck Malfatti – UNICENTRO
Examinador

Visto da Coordenação

Prof.^a Dra. Raquel Dalla Costa da Rocha
Coordenadora do PPGTP

O Termo de Aprovação assinado encontra-se na Coordenação do PPGTP

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me permitir chegar até aqui.

A professora Patrícia pela orientação, amizade e conhecimento compartilhado, por entender minhas falhas e pelo empenho na elaboração dessa dissertação.

Ao professor Vanderlei Aparecido de Lima por toda a sua ajuda no desenvolvimento desse trabalho.

A toda minha família em especial aos meus pais Genoario e Eunice Iurckevicz pelo carinho e incentivo.

Ao meu marido Gerson Dal'Olmo que sempre esteve comigo, pelo apoio, incentivo e sobre tudo compreensão nos momentos mais difíceis, sua companhia tornou essa caminhada mais fácil .

A Raquel Ludwick, minha grande amiga, por toda ajuda e amizade nesses 9 anos de convivência. As amigas construídas ou consolidadas neste período Rafaela Candido da Silva, Maira Casagrande e Flávia Caroline Bedin, por todo o apoio, e pela sua valiosa amizade. Em especial a Maira Casagrande pela sua ajuda em alguns momentos deste trabalho.

A todos os colegas/amigos da turma de 2012: Antonio Marcos Tubiana da Costa, Carla Todescatto, Diego da Silva Hoffmann, Débora Giaretta, Flavia Caroline Bedin, Francine Yumi Kagimura, Mayara Gobetti, Maira Casagrande, Sinara Queli Welter Nardi e Raquel Ludwick pela amizade, apoio e ajuda nesse período.

Ao pessoal do laboratório de química e central de análises, em especial a Edenes Schroll Loss, Daniele Reineri e Mariéli Karling, também aos estagiários do laboratório pela prestatividade e auxílio quando solicitado.

Aos professores do PPGTP ao compartilharem seu conhecimento nas disciplinas ministradas.

A UTFPR e Capes por possibilitarem o estudo e pela bolsa oferecida.

“Paciência e perseverança têm o efeito mágico de fazer as dificuldades desaparecerem e os obstáculos sumirem.”
John Quincy Adams

RESUMO

IURCKEVICZ, Genice. Utilização de amido reticulado como matriz para imobilização do fármaco diclofenaco de sódio. 2014. 73 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos. Área de conhecimento: Química de Materiais). Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2014.

Neste estudo, o amido de mandioca foi reticulado com o trimetafosfato de sódio (TMFS). Nesta matriz, foi incorporado o fármaco diclofenaco de sódio, onde se avaliou sua cinética de liberação, com o objetivo de verificar a possibilidade de empregar as micropartículas de amido de mandioca reticulado com TMFS na liberação controlada de fármacos. Empregou-se um delineamento experimental onde testou-se duas concentrações de amido (-1 = 5%; 1 = 10%), duas concentrações de reticulante (-1 = 15%; 1 = 30%) e dois tempos (-1 = 2; 1 = 8 horas), além de quatro repetições para o ponto central que correspondeu a concentração de amido 7,5%, reticulante 22,5% e tempo de 5 horas, em um total de doze experimentos. Verificou-se que o único fator que influenciou significativamente a um nível de confiança de 90% na incorporação do diclofenaco de sódio foi a concentração do amido, sendo a incorporação maior quando a concentração de amido se aproxima de 10%. Selecionou-se a amostra que incorporou a maior massa de diclofenaco de sódio de cada grupo com concentração diferente de amido (A5R15t2; A10R30t2 e A7,5R22,5t5 4) para a caracterização por espectroscopia de infravermelho, análise térmica, densidade de reticulação, microscopia eletrônica de varredura e também para o estudo cinético de liberação. Verificou-se que a amostra que apresentou a maior reticulação (A5R15t2) também incorporou mais diclofenaco de sódio, a amostra A7,5R22,5t5 apresentou a maior quantidade de grupamentos fosfato não ligados (reticulação não efetiva) e apresentou a menor quantidade de diclofenaco de sódio incorporado. As amostras reticuladas apresentaram uma resistência térmica maior em comparação ao amido puro, as amostras reticuladas e com diclofenaco de sódio incorporado apresentaram resistência térmica superior ao amido puro, porém inferior às amostras de amido reticulado. Os modelos cinéticos que melhor representaram a liberação do fármaco foram: primeira ordem, Peppas e Higuchi, para o modelo de Peppas calculou-se o coeficiente de difusão (n) do sistema, obtendo-se valores de 0,14; 0,26 e 0,12 para as amostras A5R15t2DS; A7,5R22,5t5DS e A10R30t2DS respectivamente, estes valores são diferentes dos referenciados na literatura, atribui-se a variação aos diferentes tamanhos de partícula obtidos e difícil solubilidade do diclofenaco de sódio, características confirmadas pela microscopia eletrônica de varredura.

Palavras-chave: Reticulação; polissacarídeo; trimetafosfato de sódio.

ABSTRACT

IURCKEVICZ, Genice. Use of cross-linked starch as immobilization matrix of the sodium diclofenac drug. 2014. 73 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos. Área de conhecimento: Química de Materiais). Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2014.

In this study, the cassava starch was crosslinked with sodium trimetaphosphate (TMFS). In this matrix was incorporated the sodium diclofenac drug, where it was evaluated its release kinetics, with the objective of verifying the possibility of employing the cassava starch microparticules crosslinked with TMFS in controlled release of drugs. It was used an experimental design which tested two concentrations of starch (-1 = 5%; 1 = 10%), two concentrations of crosslinkers (-1 = 15%; 1 = 30%) and two periods of time (-1 = 2; 1 = 8 hours) besides, four repetitions for the main point which corresponds to concentration of starch 7,5%, crosslinkers 22,5% and time of 5 hours, a total of twelve experiments. It was found that the only factor that significantly influenced in a confidence level of 90% in incorporation of sodium diclofenac was the concentration of starch, the incorporation is greater when the starch concentration approaches 10%. It was selected the sample which incorporated the greatest amount of sodium diclofenac in each group with a different concentration of starch (A5R15t2; A10R30t2 and A7,5R22,5t5 4) for characterization by infrared spectroscopy, thermal analysis, cross-linking density, scanning electronic microscopy and also for the kinetic study of the release. It was verified that the sample with the highest crosslinking (A5R15t2) also incorporated more sodium diclofenac, the A7,5R22,5t5 sample showed the highest amount of phosphate groups not linked (no effective crosslinking) and had the lowest amount of sodium diclofenac incorporated. The crosslinked samples presented a higher thermal resistance compared to pure starch, crosslinked samples with the sodium diclofenac had higher thermal stability than pure starch, but lower than the samples crosslinked starch. The kinetic models that best represented the release of the drug were: first-order, Peppas and Higuchi, for Peppas model it was calculated the diffusion coefficient (n) of the system, obtaining values of 0,14; 0,26 and 0,12 for samples A5R15t2DS; A7,5R22,5t5DS and A10R30t2DS respectively, these values are different from those reported in the literature, the variation is attributed to the different particle sizes obtained and difficult solubility of sodium diclofenac, aspects confirmed by scanning electronic microscopy.

Key Words: Crosslinking, polysaccharide, sodium trimetaphosphate.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura da amilose (a) e da amilopectina (b)	18
Figura 2 - Fórmula estrutural do trimetafosfato de sódio.....	22
Figura 3 - Reação de reticulação do amido com trimetafosfato de sódio.....	22
Figura 4 - Diagrama do tempo de ação desejado e concentração de fármaco no organismo na liberação controlada de fármacos.....	26
Figura 5 - Perfis variados de liberação de agente ativo	27
Figura 6 - Estrutura molecular do diclofenaco de sódio.	34
Figura 7 - Espectro de varredura da solução de diclofenaco de sódio 10µg/mL.....	42
Figura 8 - Curva de calibração - Diclofenaco de sódio.....	43
Figura 9 - Gráfico de Pareto para a Incorporação do DS.	45
Figura 10 - Superfície de resposta para a incorporação do diclofenaco de sódio pelo amido modificado em função da concentração de amido e da concentração do reticulante, com o tempo fixado no ponto central.....	47
Figura 11 - Superfície de resposta para a incorporação do diclofenaco de sódio pelo amido modificado em função da concentração de amido e do tempo, com a concentração do reticulante fixada no ponto central.	48
Figura 12 - Espectro IV para o amido de mandioca.	49
Figura 13 - Espectro de IV para o trimetafosfato de sódio.	50
Figura 14 - Espectro de IV para o amido reticulado.	51
Figura 15 - Fórmula estrutural: Pirofosfato de sódio (Na ₂ H ₂ P ₂ O ₇).	52
Figura 16 - Espectro de IV para o diclofenaco de sódio.....	53
Figura 17 - Espectro de IV para as amostras contendo DS incorporado.	54
Figura 18 - TG, DTG e DTA para o diclofenaco de sódio.....	56
Figura 19 - TG e DTG para as amostras: Amido; A5R15t2; A7,5R22,5t5 e A10R30t2.	57
Figura 20 - TG e DTG para as amostras: A5R15t2DS; A7,5R22,5t5DS e A10R30t2DS.	57
Figura 21 Cinética de liberação das amostras - (a) - A5R15t2; (b) - A7,5R22,5t5; (c) A10R30t2.	59
Figura 22 - (a) e (b) Amido de mandioca; (c) A5R15t2; (d) A5R15t2DS; (e) A7,5R22,5t5; (f) A7,5R22,5t5DS; (g) A10R30t2; (h) A10R30t2DS.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variações na morfologia e na composição química do amido de alguns cereais, tubérculo e raiz.	19
Tabela 2 - Expoente difusional e mecanismo de liberação difusional para amostras não solúveis.	32
Tabela 3 - Modelos matemáticos utilizados no estudo de cinética de liberação de fármacos.....	35
Tabela 4 - Planejamento fatorial, valores codificados e originais das variáveis de estudo (tempo de reticulação, concentração de reticulante e concentração de amido).	38
Tabela 5 - Rendimento de produção das micropartículas.	41
Tabela 6 - Incorporação do diclofenaco de sódio nas micropartículas.....	44
Tabela 7 - Análise de variância ANOVA para a resposta incorporação do diclofenaco de sódio.....	45
Tabela 8 - Análise das estimativas de efeitos e coeficientes do modelo linear para a incorporação do DS.....	46
Tabela 9 - Número relativo de azul de metileno.....	52
Tabela 10 - Perdas de massa durante o tratamento térmico para o amido, amostras reticuladas e amostras reticuladas com DS incorporado.	57
Tabela 11 - Cinética de liberação.....	60
Tabela 12- Modelos de liberação.	61

LISTA DE ABREVIATURAS

A10R15t2	Amido 10,0%, reticulante 15,0% e tempo de reticulação de 2 horas
A10R15t8	Amido 10,0%, reticulante 15% e tempo de reticulação de 8 horas
A10R30t2	Amido 10,0%, reticulante 30,0% e tempo de reticulação de 2 horas
A10R30t8	Amido 10,0%, reticulante 30,0% e tempo de reticulação de 8 horas
A5R15t2	Amido 5,0%, reticulante 15,0% e tempo de reticulação de 2 horas
A5R15t8	Amido 5,0%, reticulante 15,0% e tempo de reticulação de 8 horas
A5R30t2	Amido 5,0%, reticulante 30,0% e tempo de reticulação de 2 horas
A5R30t8	Amido 5,0%, reticulante 30,0% e tempo de reticulação de 8 horas
A7,5R22,5t5	Amido 7,5%, reticulante 22,5% e tempo de reticulação de 5 horas
DS	Diclofenaco de sódio
DTG	Termogravimetria derivada
IV	Infravermelho
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
NAM	Número de azul de metileno
TG	Termogravimetria
TGA	Análise térmica diferencial
TMFS	Trimetafosfato de sódio
UV	Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 AMIDO.....	17
3.2 RETICULAÇÃO.....	20
3.2.1 Ligações cruzadas	20
3.3 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS, TÉRMICAS, E MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA DO AMIDO NATIVO E AMIDO RETICULADO.....	23
3.4 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO	25
3.5 PROCESSO DE DIFUSÃO EM MATRIZES POLIMÉRICAS E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO.....	28
3.6 DICLOFENACO DE SÓDIO E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO.....	33
4 MÉTODOS	36
4.1 METODOLOGIA DE PRODUÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS	36
4.1.1 Incorporação do agente ativo	36
4.2 TÉCNICAS DE ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO	38
4.2.1 Microscopia eletrônica de varredura	38
4.2.2 Infravermelho	39
4.2.3 Análise térmica.....	39
4.2.4 Estudo cinético de liberação por Espectroscopia UV-Vis.....	39
4.2.5 Determinação da densidade de reticulação	40
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1 PRODUÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS.....	41
5.2 INCORPORAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO	42
5.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	44
5.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO E DENSIDADE DE RETICULAÇÃO	48
5.4.1 Amido	49
5.4.2 Trimetafosfato de sódio	50
5.4.3 Amido Reticulado	51

5.4.4 Diclofenaco de sódio	53
5.4.5 Amido reticulado com incorporação de diclofenaco de sódio	54
5.5 ANÁLISE TÉRMICA	55
5.6 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO E MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	59
6 CONCLUSÃO	65
7 REFERÊNCIAS.....	67

1 INTRODUÇÃO

O amido é um recurso natural disponível em abundância na natureza, renovável e não poluente, suas aplicações são inúmeras, desde espessantes para alimentos, produção de bioplásticos, e também são utilizados como excipientes para medicamentos. É grande o interesse da aplicação desse polímero para a produção de medicamentos de liberação controlada, o que é observado pelo número de estudos publicados que cresce anualmente. Sabe-se que os medicamentos convencionais podem trazer problemas aos humanos se administrados sem nenhum revestimento, pois, a liberação de seu agente ativo acontece de forma imediata levando a um pico de concentração que chega muito próximo ao limite da faixa de segurança do agente ativo no organismo humano, o que pode ser tóxico. Os medicamentos de liberação controlada evitam tais problemas, pois, a liberação acontece de forma gradual sem que ocorram picos de concentração e ainda continuam atuando no organismo por um período de tempo maior que os medicamentos convencionais.

O amido é um recurso biodegradável, renovável, abundante, barato e pode atuar como um veículo para a administração de fármacos, porém, suas propriedades físico-químicas como: solubilidade, inchamento e resistência a pH precisam ser melhoradas para aprimorar esta aplicação.

O agente ativo diclofenaco de sódio foi selecionado para o estudo por ser um dos fármacos mais prescritos no mundo e também por existir estudos que relacionam a administração de tal medicamento e o aparecimento de problemas gastrointestinais em humanos e animais, que são consequência do contato direto do fármaco com a mucosa gastrointestinal quando em grandes concentrações do fármaco e também do mecanismo de ação sistêmica que aparece após a absorção (O'BRIEN, 1986; MÜLLER, et al., 2004). Dessa forma pensa-se ser conveniente o estudo deste medicamento como fármaco de liberação controlada.

Nesse trabalho foi produzido micropartículas de amido de mandioca, reticulado com trimetafosfato de sódio (TMFS), variando-se o tempo de reticulação, concentração do reticulante e a concentração de amido. No material elaborado, foi incorporado o agente ativo diclofenaco de sódio (DS). Posteriormente realizou-se um

estudo cinético, da liberação do mesmo, para avaliar a eficiência desta matriz polimérica modificada, na utilização em liberação controlada desse fármaco.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Produzir micropartículas de amido reticulado com trimetafosfato de sódio, incorporando a esta matriz, o agente ativo diclofenaco de sódio, avaliando sua liberação *in vitro*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Produzir micropartículas de amido reticulado com o trimetafosfato de sódio;
- Caracterizar as micropartículas de amido reticulado por espectroscopia de infravermelho, termogravimetria e microscopia eletrônica de varredura;
- Quantificar a reticulação do amido através do teste de densidade de reticulação;
- Incorporar o agente ativo, diclofenaco de sódio à matriz polimérica;
- Avaliar a cinética de liberação *in vitro* do diclofenaco de sódio incorporado as micropartículas de amido reticulado.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 AMIDO

O amido é um recurso biodegradável, renovável, barato, oriundo de diversas fontes vegetais e produzido em abundância, por esses motivos é grande o interesse deste biopolímero para fins não alimentares substituindo os polímeros sintéticos (ANGELLIER, et al., 2004).

O amido é um polissacarídeo de reserva muito difundido, encontrado em sementes, frutas, tubérculos e nos cloroplastos das folhas. Nos tubérculos como a batata, a quantidade de amido é de aproximadamente 65% em peso seco, e nas sementes, aproximadamente 75% de peso seco. O amido nas plantas se encontra na forma de grãos microscópicos em organelas, os amiloplastos. Em água fria o amido é insolúvel, mas em água quente incha. Durante o cozimento 15 a 25% do amido é solubilizado em solução coloidal, sendo a parte solúvel do amido a amilose (KOOLMAN; RÖHM, 2005).

Na maioria dos cereais o amido é composto por aproximadamente 18 a 33% de amilose e de 72 a 82% de amilopectina. A amilose é uma molécula linear constituída por unidades de glicose que são ligadas através de ligações α 1 \rightarrow 4, mas, algumas moléculas apresentam ligeiras ramificações com ligações α 1 \rightarrow 6. A amilopectina é uma molécula altamente ramificada também formada por unidades de glicose ligadas entre si por ligações α 1 \rightarrow 4, mas possui aproximadamente 5 a 6% de ligações α 1 \rightarrow 6 nos pontos de ramificação (BULÉON, et al., 1998). Na Figura 1, observa-se as estruturas da amilose (a) e da amilopectina (b).

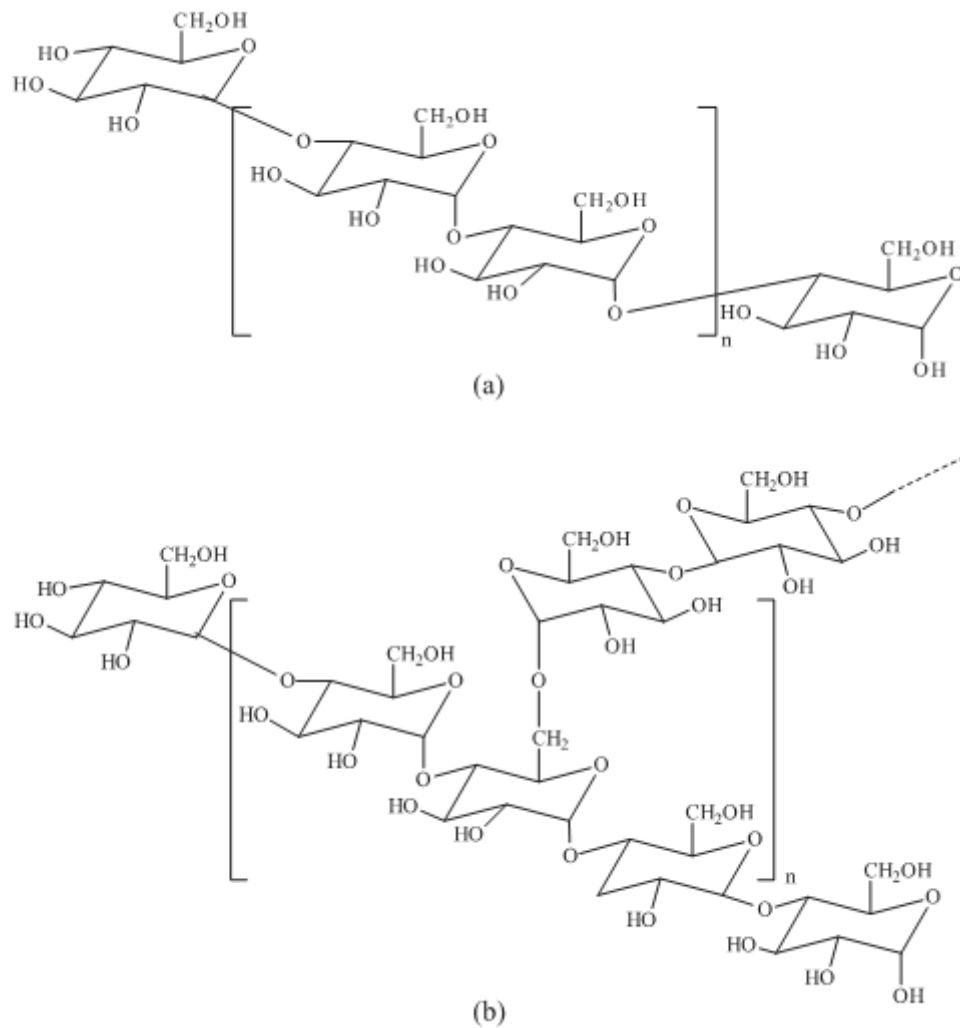


Figura 1 - Estrutura da amilose (a) e da amilopectina (b)

Fonte: (CORRADINI, et al., 2005).

A estrutura e composição dos diferentes grânulos de amido variam entre as plantas e esta característica influencia nas suas propriedades. Na Tabela 1 são apresentadas as variações na morfologia e na composição química do amido de alguns cereais, tubérculo e raiz.

Tabela 1 - Variações na morfologia e na composição química do amido de alguns cereais, tubérculo e raiz.

	Milho	Trigo	Batata	Mandioca
Tipo	Cereal	Cereal	Tubérculo	Raiz
Forma do Grânulo	Circular poligonal	Circular, bimodal	Oval, esférico	Oval, truncada
Tamanho do Grânulo (μm)	2–30	1–45	5–100	4–35
Fosfato (% m/m)	0,02	0,06	0,08	0,01
Proteína (% m/m)	0,35	0,4	0,06	0,1
Lipídeo (% m/m)	0,7	0,8	0,05	0,e1

Fonte: adaptado de (JOBILING, 2004)

A mandioca, de nome científico *Manihot esculenta Crantz*, é uma cultura muito importante do sistema agrícola tropical sendo uma das principais fontes de energia alimentar, possui em média de 25 a 35% de amido. O amido pode ter outras denominações dependendo de sua origem vegetal, a denominação amido é empregada para grãos ou sementes como trigo e milho, e a denominação fécula é destinada quando o produto é extraído de tubérculos, raízes ou rizoma (CAMARGO, 1985; CONCEIÇÃO, 1986).

O amido de mandioca ou fécula de mandioca é extraído na decantação da água de lavagem da mandioca ralada (CAMARGO, 1985). O amido é um polímero versátil, pois, suas propriedades físico-químicas podem ser alteradas facilmente por modificações enzimáticas ou tratamentos físicos, e químicos. Uma das alterações é a reticulação que pode tornar o amido resistente a condições de pH elevados, a variações de temperatura, e outras condições de processamento (JOBILING, 2004).

A gelatinização do amido acontece quando o mesmo é aquecido em determinada temperatura e em excesso de água. Esse processo perturba a estrutura cristalina permitindo a gelatinização, que é a perda da organização cristalina nativa, provocando um inchamento para várias vezes o seu tamanho original. Neste processo a amilose é solubilizada, já amilopectina é solubilizada se o amido for de baixa massa molecular (PARKER; RING, 2001).

O amido em seu estado nativo intacto normalmente apresenta algumas propriedades hidrofílicas em função da presença da hidroxila na amilopectina e na amilose, dessa forma o amido apresenta a propriedade de atrair as moléculas de água, que através de ligações conhecidas como ligações de hidrogênio se associam aos grupos hidroxila do amido. Se este sistema for aquecido, a ligação intramolecular entre a amilose e a amilopectina será enfraquecida levando ao inchamento do grânulo de amido ou a gelatinização (FREERS, 2005).

3.2 RETICULAÇÃO

3.2.1 Ligações cruzadas

As propriedades de polímeros lineares ou ramificados e polímeros com ligações cruzadas (polímero reticulado) diferem muito. Nos polímeros reticulados as cadeias estão unidas covalentemente o que forma uma rede tridimensional, dessa forma a separação devido ao calor ou outro fator, implicará na degradação deste material. Assim, os polímeros reticulados podem apenas absorver moléculas do solvente, o que resulta no inchamento do material. A dissolução deste material é difícil de ser realizada, já que a mesma acontece quando as cadeias do polímero, não reticulado, são separadas devido à interação com o solvente. O grau de inchamento depende do grau de fechamento do retículo ou da densidade de ligações cruzadas. Polímeros reticulados são classificados como termorrígidos ou termofixos, pois, não podem ser moldados devido a sua infusibilidade. O material se tornará sem elasticidade, duro, se as ligações cruzadas ficarem muito próximas, pois, as cadeias não podem se movimentar. Da mesma forma quanto maior for a densidade de reticulação, o solvente terá menos espaço disponível para penetrar no

polímero, e em determinado ponto, não será possível a penetração do mesmo (AKCELRUD, 2007).

Durante o aquecimento do amido solubilizado em água, as hélices dentro da amilopectina sofrem fusão, o amido começa a inchar aumentando a viscosidade da solução. Se o aquecimento for mantido com agitação, pode ocorrer a desintegração da sua estrutura, solubilização do amido e perda da viscosidade. Com o resfriamento, as cadeias lineares podem se reassociar em agregados, precipitando e formando o gel. O domínio de tal processo possibilita a obtenção de um amido com mais funcionalidade, principalmente se utilizado alterações químicas. A reticulação das cadeias de glucana no interior do grânulo limita o inchaço, e a adição de grupos carregados para a cadeia estabiliza a formação do gel, modificando as propriedades reológicas da solução e também de textura. Os amidos modificados se tornam mais resistentes ao pH e variações de temperatura (KIM; LEE, 2002; JOBLING, 2004).

O amido é reticulado quando suas hidroxilas reagem com compostos polifuncionais. A ligação cruzada pode acontecer entre hidroxilas da mesma molécula de amido, entre hidroxilas de duas ou mais moléculas, ou ainda entre hidroxilas de diferentes polissacarídeos como celulose e amido (ROSENTHAL; ESPINDOLA, 1982).

Alguns reticulantes para o amido, com fins alimentares, utilizados nos EUA são: trimetafosfato de sódio (STMP), epicloridrina, fosfato monossódico (SOP), cloreto de fosforilo, tripolifosfato de sódio, mistura de anidrido succínico e acetato de vinilo e uma mistura de ácidos adípico e anidridos acético (WOO; SEIB, 1997).

O trimetafosfato de sódio (STMP) é um reticulante efetivo para o amido, possui baixa toxicidade e não há relatos sobre efeitos tóxicos sobre os humanos (WOO; SEIB, 1997). Sua estrutura é apresentada na Figura 2. Li e colaboradores (2009) destacam a utilização do trimetafosfato de sódio no estudo com micropartículas. Freers (2005) também cita o trimetafosfato de sódio como reticulante para o amido.

Nos Estados Unidos, o trimetafosfato de sódio pode ser usado legalmente para reticular os amidos aplicados em produtos alimentícios. Outro fator interessante neste reticulante está no fato do mesmo não reagir com grupos carboxílicos, o que os deixa livres para outras possíveis modificações (DULONG, et al., 2004).

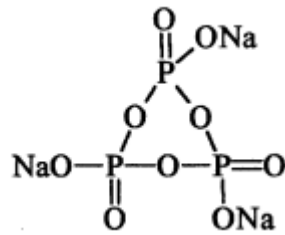


Figura 2 - Fórmula estrutural do trimetafosfato de sódio.

Fonte: (DULONG, et al., 2004).

O amido pode ser modificado quimicamente através da esterificação, oxidação e eterificação, assim passa a ter uma maior estabilidade molecular. Na reação de reticulação com o trimetafosfato de sódio o amido é esterificado. A reação com o trimetafosfato de sódio acontece lentamente, resultando em um fosfato de amido dissustituído. Essa reação pode ser acelerada aumentando-se o pH e adicionando-se sulfato de sódio (SHERRY, et al., 2005). Há o predomínio de diésteres nessa reação, mas pode ocorrer a presença de tri e monoésteres em pequena quantidade, em geral essa reação é catalisada por substâncias alcalinas (ROSENTHAL; ESPINDOLA, 1982). A limitação encontrada no uso deste reticulante está na presença de fosfatos residuais no amido reticulado, que não pode ser superior a 0,04% (SHERRY, et al., 2005).

O sulfato de sódio quando participante da reação de reticulação irá inibir a gelatinização do amido assim como promover a sua reticulação (WOO; SEIB, 1997).

O sulfato de sódio constrói uma estrutura com água e permite uma profunda penetração do reagente no interior do grânulo (RUTEMBERG; SOLAREK, 1984; WOO; SEIB, 1997). A reação de reticulação do amido com o trimetafosfato está ilustrada na figura 3.

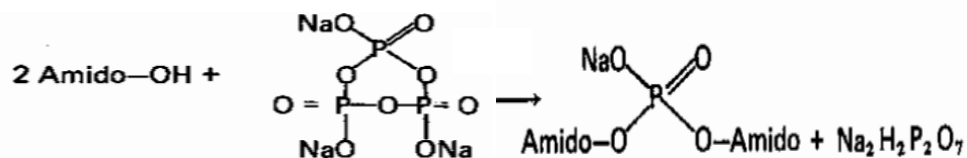


Figura 3 - Reação de reticulação do amido com trimetafosfato de sódio.

Fonte: (ROSENTHAL;ESPINDOLA, 1982).

Amidos fosfatados são altamente aniônicos o que resulta em dispersões, mais claras, estáveis e de alta viscosidade. Já os amidos catiônicos apresentam carga

iônica positiva devido à introdução de grupos imino, amônio, amino, sulfônio ou fosfônio. Estes amidos podem ser obtidos a partir da reação com os seguintes reagentes: cloreto de 4-clorobuteno -2 –trimetilamonio, cloreto de 2-dietilaminoetil, e cloreto de 2,3-(epoxipropil) trimetilamonio (SHERRY, et al., 2005).

O amido reticulado pode ser quantificado e analisado por espectroscopia ultravioleta pelo método de azul de metileno. O azul de metileno é muito utilizado nestes estudos de quantificação da reticulação. Esta molécula possui grande afinidade por sólidos que estão carregados negativamente, já que se trata de uma molécula catiônica. Com o aumento da reticulação aumenta-se o número de grupamentos fosfato na amostra. Dessa forma pode se fazer uma relação entre a absorção do azul de metileno e a densidade de reticulação. Essa afirmação é válida se a reticulação promover a formação de pontes de fosfato no polímero. (DULONG, et al., 2004).

3.3 CARACTERÍSTICAS ESPECTROSCÓPICAS, TÉRMICAS, E MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA DO AMIDO NATIVO E AMIDO RETICULADO

Dados espectroscópicos, difratometria de Raio-X, análises térmicas e microscopia eletrônica de varredura são ferramentas importantes que informam sobre a perda de ordem estrutural do grânulo de amido, que pode ser causado por alguma modificação química no mesmo.

O MEV é utilizado para analisar superfície de materiais poliméricos, como: filmes, plásticos, membranas, compósitos e fibras. A caracterização da microestrutura pode ser realizada em dimensões que variam de milímetros até frações nanométricas. O microscópio eletrônico de varredura (MEV) fornece informações sobre identificação de elementos químicos morfologia de amostra sólida. Ao contrário de um microscópio convencional, o MEV utiliza um feixe de elétrons ao invés de fótons, o que soluciona o problema de resolução relacionado a luz branca (DEDAVID, et al., 2007).

O equipamento utilizado na microscopia eletrônica de varredura (MEV) utiliza um feixe de elétrons para explorar a superfície de uma amostra, e transmitir um sinal do detector a uma tela catódica, cuja varredura é sincronizada com a do feixe incidente. O feixe pode ser guiado para varrer toda a superfície da amostra segundo

uma malha retangular, através de um sistema de bobinas de reflexão. A interação do feixe com a superfície da amostra resulta no sinal da imagem, que é usado pelo detector para modular o brilho do monitor e permitir a observação (DEDAVID, et al., 2007).

Os espectros de infravermelho podem ser utilizados para a detecção e identificação de compostos, grupos funcionais ou impurezas. O espectro de infravermelho pode ser visto como uma impressão digital do composto (VOGEL, 2002).

Para que uma molécula apresente uma absorção seletiva no infravermelho, basta que apresentem ligações covalentes, as exceções são as moléculas diatómicas como O₂, N₂ e H₂, pois, nesses casos não há nenhum modo de rotação ou vibração que produza momento dipolar. A absorção na região do infravermelho depende do aumento da energia de rotação ou de vibração relacionados às ligações covalentes, desde que resulte numa variação do momento dipolar da molécula (EWING, 1998).

No espectro do amido solúvel, algumas bandas mais aparentes estão localizadas entre 950 – 1200 cm⁻¹ são elas: 1164, 1081, 1047, 1022, e 983 cm⁻¹, as bandas 1047 e 1022 cm⁻¹, são observadas como ombros e são atribuídas às deformações C-OH e CH₂ (LI, et al., 2009). São bandas sensíveis a alteração da cristalinidade do amido. A banda em 1047 cm⁻¹ é associada à ordenação cristalina do amido e aumenta com o aumento da cristalinidade, e a banda 1022 cm⁻¹ representa a característica amorfa do amido e aumenta com o decréscimo da cristalinidade (SMITS, et al., 1998). No espectro do amido reticulado com o trimetafosfato de sódio, pelo método de emulsão, Li e colaboradores (2009) observaram algumas mudanças significativas quando comparado com o espectro do amido solúvel. Neste caso a banda 1047 cm⁻¹, não foi mais visualizada, e a banda em 1022 cm⁻¹, aparece predominante.

A caracterização térmica mostra as variações das propriedades físicas e químicas que uma substância sofre em função da temperatura. Uma das aplicações que se destaca na área de polímeros é o estudo da estabilidade térmica dos mesmos. As técnicas de Termogravimetria (TG), de calorimetria de varredura diferencial (DSC) e também análise térmica diferencial (DTA) auxiliam na identificação dos componentes do material e sua identidade (VOGEL, 2002).

A termogravimetria (TG) mede a variação de peso de uma substância em função do tempo ou temperatura. O instrumental necessário para essa análise é: uma balança de precisão e um forno programado onde a temperatura deve aumentar linearmente com o tempo. O resultado é uma curva termogravimétrica que representa a variação do peso em função da temperatura ou tempo, ou na forma de derivada (DTG), a primeira derivada da TG versus a variação da temperatura ou tempo. A curva termogravimétrica é quantitativa e pode-se calcular a estequiometria de um composto em uma determinada temperatura (VOGEL, 2002).

A análise térmica diferencial (DTA) mede a diferença de temperatura entre uma substância e uma referência em função da temperatura, quando submetidos a condições controladas (VOGEL, 2002).

A calorimetria de varredura diferencial (DSC) mede a diferença de energia de uma substância e uma referência em função da temperatura ou tempo, sob condições controladas. Esta técnica fornece dados da energia necessária para conservar nula a diferença de temperatura entre amostra e a referência. Quando ocorre alguma transformação endotérmica a energia absorvida pela amostra é compensada mantendo nula a diferença. Tal acréscimo é equivalente em grandeza à energia que foi absorvida na transição (VOGEL, 2002).

No estudo de Costa (2010) com um amido de mandioca nativo, a primeira perda de massa na curva TG ocorreu a partir da temperatura ambiente até 105°C, a qual pode ser atribuída a desidratação da amostra onde foram perdidos 8% da massa. A segunda perda de massa aconteceu entre 250 – 428°C onde se perdeu aproximadamente 76% da massa. Neste mesmo estudo a curva DTA apresentou alguns picos, um endotérmico a 304°C e outro exotérmico a 352°C. A terceira perda de massa ocorreu de 428 a 513 °C onde aproximadamente 14,9% da massa foi perdida.

3.4 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO

O amido tem sido estudado para diversas aplicações e entre elas, no emprego como uma matriz que possibilita a liberação controlada de fármaco. A liberação controlada (prolongada) de fármacos é possível através de uma modificação da forma farmacêutica que possibilita uma redução na frequência de

administração da dose quando comparado com o medicamento convencional. Ela é obtida por um desenho de formulação especial ou método de fabricação. A liberação convencional é uma forma de liberação de fármaco, que não são modificados intencionalmente por desenho de formulação especial ou método de fabricação (ANVISA, 2010).

Fármacos de liberação controlada apresentam várias vantagens em relação aos tradicionais, como: melhor controle terapêutico, redução da dose e da frequência de administração do fármaco, e menos efeitos colaterais (MANSOUR, et al., 2010).

Na figura 4 pode-se observar que a liberação controlada de fármacos é constante no organismo e permanece entre o nível tóxico e o ineficiente.

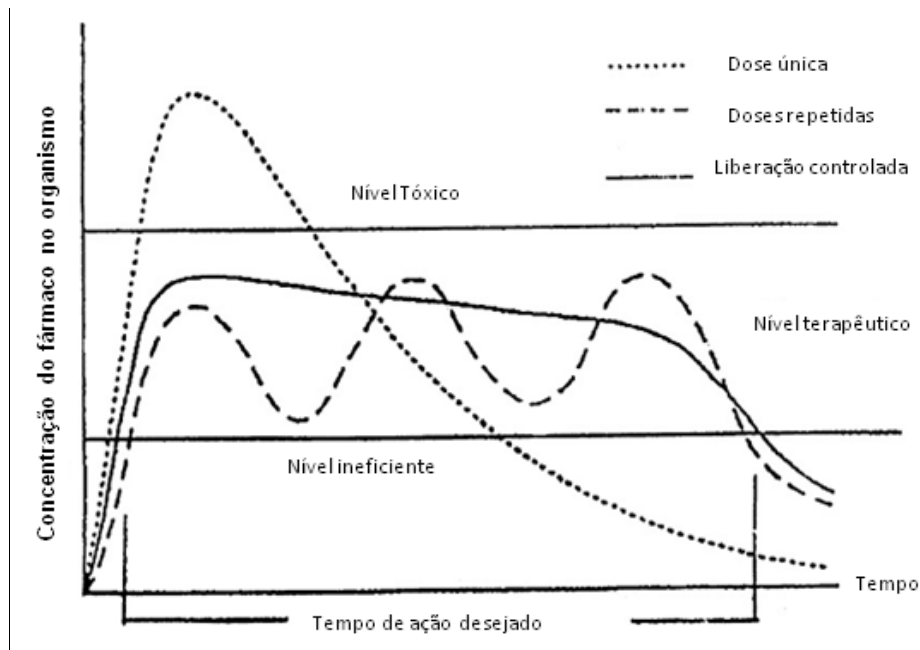


Figura 4 - Diagrama do tempo de ação desejado e concentração de fármaco no organismo na liberação controlada de fármacos.

Fonte: Adaptado de (BAJPAI, et al., 2008).

A maior parte dos sistemas para liberação de fármacos via oral são baseados em polímeros. As matrizes hidrofílicas são muito utilizadas na liberação modificada, pois, podem fornecer combinação de mecanismos como intumescimento, dissolução e erosão que determinam a cinética de liberação *in vitro*. Sistemas matriciais são aqueles que controlam a liberação de substâncias ativas dispersas, dissolvidas ou molecularmente em suporte resistente a desintegração, que podem ser constituídos

por polímeros. Os sistemas poliméricos são interessantes para o desenvolvimento de formulações orais de liberação modificada, pois são eficazes, versáteis, de baixo custo, podem ser produzidas com equipamentos convencionais, e permitem a incorporação de quantidades relativamente grandes de fármacos (LOPES, et al., 2005).

Alguns perfis de liberação de fármaco muito desejados estão ilustrados na figura 5.

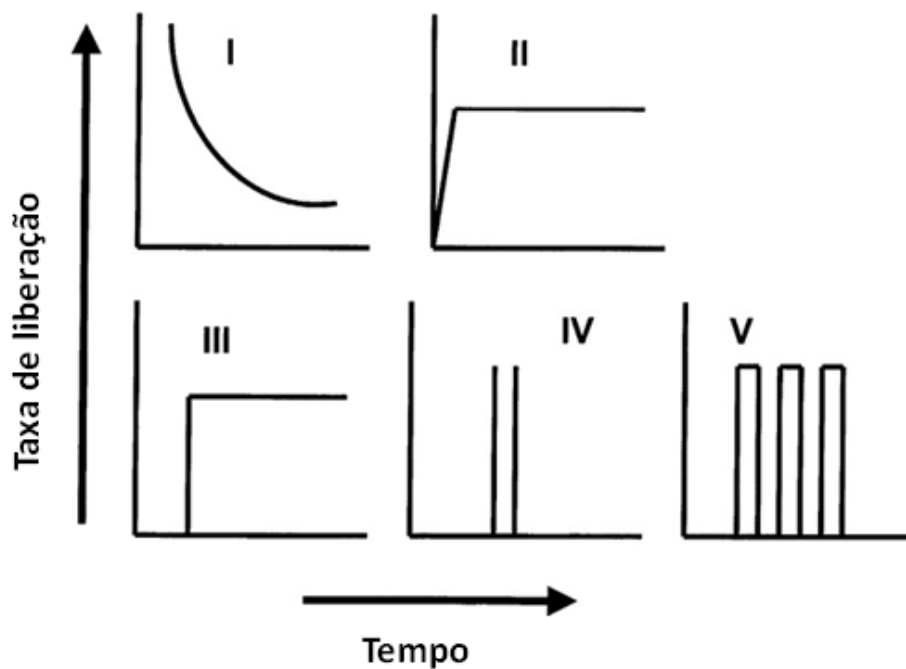


Figura 5 - Perfis variados de liberação de agente ativo

Fonte: Adaptado de (BAJPAI, et al., 2008).

Perfil I: ilustra a liberação convencional, sendo retardada, mas não constante. Neste perfil a taxa de liberação decresce exponencialmente com o tempo. Perfil II: a liberação é constante, de ordem zero e a concentração do fármaco no sangue é mantida em um nível ótimo. Perfil III: tem cinética também de ordem zero com um retardo no início da liberação. Perfil IV: liberação retardada, seguida de pulso de liberação do agente ativo. Perfil V: pulsos múltiplos em períodos específicos. Os perfis I e II são comuns em meios comerciais (BAJPAI, et al., 2008).

A determinação destes perfis de liberação ocorre através do estudo da cinética química, o qual envolve fatores como o tipo de revestimento da droga (conhecimento do material polimérico), assim como os mecanismos e leis de difusão.

3.5 PROCESSO DE DIFUSÃO EM MATRIZES POLIMÉRICAS E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

Quando o polímero hidrofílico entra em contato com seu meio de dissolução, o mesmo poderá sofrer erosão, ou/e inchar e formar uma continua camada de gel. O que controla o inchamento do polímero é sua taxa de hidratação no meio de dissolução. A cinética de liberação do fármaco na matriz polimérica pode ser controlada pelo inchamento do polímero, difusão do fármaco e erosão do polímero (SINHA ROY; ROHERA, 2002; PEZZINI, et al., 2007).

A difusão do soluto através do polímero inchado depende do tamanho do soluto, grau de inchaço e tamanho da malha ou peso molecular entre a reticulação da rede polimérica além de outras características estruturais do polímero (PEPPAS; REINHART, 1983). A migração de matéria ao longo de um gradiente de concentração é chamado de difusão (ATKINS, 1997).

Na difusão Fickiana há um aumento linear da absorção de água em função da raiz quadrada do tempo. Esse tipo de difusão pode ser observado quando a escala do tempo de relaxação macromolecular é zero ou infinito, quando comparado com o tempo necessário para estabelecer um perfil de concentração no polímero em estudo. No transporte conhecido como não Fickiano ou anômalo, a escala do tempo de relaxação macromolecular e a difusão se assemelham e são controladas pela taxa global de absorção penetrante. (SATISH, et al., 2006).

De acordo com a primeira lei de Fick da difusão, equação 1, o fluxo de partículas é proporcional ao gradiente de concentração, e este é proporcional a velocidade de migração das partículas (ATKINS, 1997).

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad \text{Equação 1}$$

onde:

D= é o coeficiente de difusão e

dc/dx = derivada da Molaridade.

Quando o coeficiente de difusão é conhecido, pode-se calcular a velocidade com que as partículas migram durante a difusão em função do tempo, e deduzir a

equação da taxa de variação da concentração das partículas em região de composição não homogênea. Pode-se utilizar a equação de difusão, ou a segunda lei de Fick, equação 2 que relaciona a taxa de variação de concentração com o tempo em um ponto, e a variação da concentração nas vizinhanças deste ponto (ATKINS, 1997).

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad \text{Equação 2}$$

Na difusão de um agente ativo em uma matriz polimérica deve-se considerar a sua solubilidade nesta matriz, pois, se o material em estudo estiver disperso na mesma, à medida que for solubilizado na matriz acontecerá a difusão. Porém, se o agente ativo estiver solubilizado no polímero esta etapa é suprimida e a difusão é mais rápida. Quando o sistema entra em contato com água deve-se considerar também a hidratação e geleificação das cadeias poliméricas (SUAVE, et al., 2006).

Não existe um único tipo de curva de liberação do agente ativo. No entanto alguns modelos teóricos podem ser definidos (LOPES, et al., 2005).

Um dos modelos que leva em conta a liberação lenta de substância ativa, a partir de formas farmacêuticas que não desagregam, (cinética de ordem zero) é expresso de acordo com a equação 3 (LOPES, et al., 2005):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 t + b \quad \text{Equação 3}$$

Onde:

M_t = quantidade total de fármaco liberada no tempo t ;

M_∞ = quantidade de fármaco liberado num tempo infinito (quantidade total de fármaco incorporado no $t = 0$);

k_0 = constante cinética;

b = quantidade inicial de fármaco na solução.

O modelo, cuja cinética é de ordem zero é muito difícil de obter na prática, já que deve resultar em um perfil de liberação de ordem zero, onde a velocidade de difusão do fármaco seja menor que a velocidade de dissolução, formando uma

solução saturada que permite a liberação constante do fármaco (LOPES, et al., 2005).

No caso de um processo de cinética de ordem zero, para uma reação do tipo $A \rightarrow P$, pode se utilizar também as equações 4 e 5 (OLIVEIRA; FARIA, 2010).

$$\frac{-d[A]}{dt} = k \quad \text{Equação 4}$$

$$[A] = -kt + [A_0] \quad \text{Equação 5}$$

onde:

A = reagente;

$[A]_0$ = concentração molar inicial do reagente;

$[A]$ = concentração em um tempo t qualquer;

k = constante de velocidade da reação.

Em um gráfico com os resultados experimentais de $[A]$ versus tempo, se resultar em uma reta, dizemos que A decai segundo cinética de ordem zero, e o coeficiente angular dessa reta com o sinal trocado será o valor da constante de velocidade da reação, k (OLIVEIRA; FARIA, 2010).

Para cinética de primeira ordem temos a lei de velocidade integrada descrita na equação 6: (OLIVEIRA; FARIA, 2010).

$$\ln[A] = -kt + \ln[A]_0 \quad \text{Equação 6}$$

Para os processos cinéticos de segunda ordem, as leis de velocidade para reações do tipo $2A \rightarrow P$ e $A + B \rightarrow P$ são descritos nas equações 7 e 8 respectivamente (OLIVEIRA; FARIA, 2010).

$$\frac{1}{[A]} = kt + \frac{1}{[A]_0} \quad \text{Equação 7}$$

$$\ln\left(\frac{[A]}{[B]}\right) = ([A]_0 - [B]_0)kt + \ln\left(\frac{[A]_0}{[B]_0}\right) \quad \text{Equação 8}$$

Outro modelo proposto, leva em conta a equação de Higuchi apresentado na equação 9, que é utilizada para descrever a cinética da liberação de um sistema matricial (LOPES, et al., 2005).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \sqrt{t} + b \quad \text{Equação 9}$$

Onde;

K_H = constante de liberação de Higuchi, reflete as características da formulação;

M_t = quantidade de fármaco liberada no tempo t ;

M_∞ = quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito;

b = quantidade inicial de fármaco na solução.

Este mecanismo de liberação está baseado na lei de Fick e depende do da raiz quadrada do tempo, mas, essa equação quando utilizada em sistemas que intumescem pode ser insuficiente, já que estes podem ser erodíveis, devendo atender o atributo de relaxação das cadeias poliméricas. Este modelo é mais aplicado em matrizes pouco solúveis, unidimensionais (LOPES, et al., 2005).

Os modelos de primeira e segunda ordem, por se tratarem de regressão linear simples, muitas vezes são insuficientes para descrever o sistema de liberação. Um dos modelos cinéticos muito estudados em liberação de fármacos é o modelo de Peppas, equação 10, descrito em Rigter e Peppas (1987).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad \text{Equação 10}$$

Onde:

$\frac{M_t}{M_\infty}$ = liberação fracional do soluto;

t = tempo de liberação;

k = constante;

n = expoente difusional característico do mecanismo de liberação. Essa equação é válida para os primeiros 60% de liberação e assumindo-se perfeitas

condições *sink* e de fronteira. Os valores que n pode assumir dependendo da forma da amostra estão descritos na tabela 2 (RIGTER; PEPPAS, 1987).

Tabela 2 - Expoente difusional e mecanismo de liberação difusional para amostras não solúveis.

Expoente difusional, n			Mecanismo de liberação de fármaco
Filme fino	Amostra cilíndrica	Amostra esférica	
0,50	0,45	0,43	Difusão Fickiana
$0,50 < n < 1,00$	$0,45 < n < 1,00$	$0,43 < n < 1,00$	Transporte anômalo (não-Fickiano)
1,0	1,00	1,00	Liberação de ordem zero

Fonte: Adaptado de (RIGTER; PEPPAS, 1987).

A técnica instrumental utilizada para fazer o acompanhamento cinético e realizar a quantificação do agente ativo no meio, é escolhida de acordo com as características físico-químicas da molécula. Geralmente emprega-se a espectroscopia (UV), quando a estrutura química da molécula apresenta absorção em um comprimento de onda específico.

Quando um feixe de luz branca atravessa uma cubeta de vidro ou quartzo que contém um líquido, a intensidade da radiação que emerge será menor que a radiação que incide sobre esta cubeta. Esta perda da intensidade da radiação se deve a reflexões nas superfícies e a dispersão por partículas em suspensão, mas principalmente, pela absorção da energia radiante pelo líquido (EWING, 1998).

A quantificação da absorção de energia radiante pela matéria depende do princípio da *lei de Beer* (equação 11). A quantidade de fármaco liberado em função do tempo é determinada através deste princípio e através da construção de uma curva de calibração (VOGEL, 2002).

$$\log\left(\frac{I_0}{I}\right) = acl \quad \text{Equação 11.}$$

onde:

I_0 = intensidade da luz que incide no meio absorvente de espessura l .

I = intensidade da luz incidente de comprimento de onda λ

c = concentração

l = espessura do meio

a = absorvidade molar ou coeficiente de absorção molar. O valor de a depende de como se expressa a concentração, se l é expresso em centímetros e c

em mol.l⁻¹, a é substituído por ϵ que é o coeficiente de absorção molar (VOGEL, 2002).

Outra equação que relacionada o princípio da lei de Beer é descrito na equação 12 (VOGEL, 2002).

$$A = \epsilon c l \quad \text{Equação 12}$$

Onde:

A = Absorbância

ϵ = coeficiente de absorção molar

c = concentração

l = espessura do meio

3.6 DICLOFENACO DE SÓDIO E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

O diclofenaco de sódio ou 2-[(2,6 - Diclorofenil) amino] benzenoacetato de sódio é um sal de ácido fraco com $pK_a = 4,0$, possui átomos de O, N, Na e Cl, o que produz elevada polarização da molécula e afeta a solubilidade da droga em diferentes solventes. É facilmente solúvel em metanol, levemente solúvel em água, ligeiramente solúvel em ácido acético glacial, solúvel em etanol, praticamente insolúvel em clorofórmio, tolueno e éter, pouco solúvel em acetona. Sua estrutura está representada na Figura 6 (ZILNIK, et al., 2007).

A presença do grupo NH permite que esta molécula atue tanto como receptor ou doador de prótons nos solventes. A presença de grupos carboxílicos confere caráter ácido-base de Lewis a esta molécula (ZILNIK, et al., 2007).

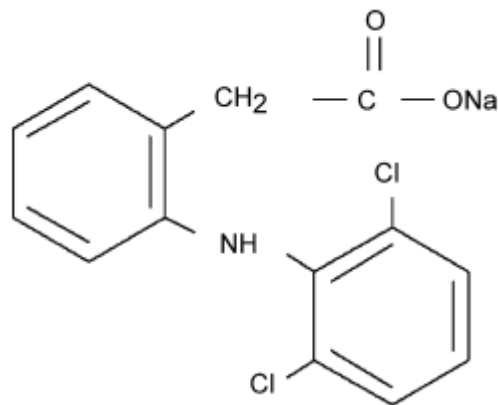


Figura 6 - Estrutura molecular do diclofenaco de sódio.

Fonte: (ZILNIK, et al., 2007)

O diclofenaco de sódio possui propriedades antiinflamatórias e se apresenta na forma de um pó de coloração branca a levemente amarelada, cristalino e pouco higroscópico. Semelhante a outros antiinflamatórios, o diclofenaco pode causar, em alguns casos, lesões hepáticas nos pacientes (BOELSTERLI, 2003).

A faixa de fusão com seguida decomposição fica em torno de 280°C (FARMACOPÉIA, 2002).

Kincl e colaboradores (2004) estudaram a caracterização de fatores que afetam a liberação de drogas de baixa solubilidade, a partir de comprimidos de liberação controlada, e verificaram que a solubilidade do diclofenaco de sódio, depende mais do pH do meio aquoso do que da composição e da força iônica do meio. Verificaram ainda que a solubilidade do diclofenaco de sódio é maior em pH com valores entre 7,0 e 8,0. Estes autores encontraram uma alta solubilidade para a forma ionizada do diclofenaco em solução tampão fosfato em pH 8,0.

O diclofenaco de sódio é comercializado na forma de sólidos de liberação prolongada no mercado brasileiro, nas formas farmacêuticas: comprimidos revestidos, cápsulas contendo péletes e comprimidos (PEZZINI, et al., 2007).

Com relação a cinética de liberação do diclofenaco de sódio, CURY e colaboradores (2009) estudaram a influência das características estruturais do amido de alto teor de amilose, reticulado com trimetafosfato de sódio, na liberação deste fármaco e também da nicotinamida. Os modelos matemáticos utilizados no estudo de cinética de liberação destas moléculas está apresentado na tabela 3.

Tabela 3 - Modelos matemáticos utilizados no estudo de cinética de liberação de fármacos.

Modelo	Equação
Baker-Londsdale	$\frac{2}{3} \left[1 - \left(1 - \frac{F}{100} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \left(\frac{F}{100} \right) = k_{BL}t$
First-order	$F = 100(1 - e^{-k_1t})$
Higuchi	$F = k_H\sqrt{t}$
Hixson-Crowell	$F = [1 - (1 - k_{HC}t)]^3$
Peppas	$F = k_p t^n$

Fonte: Adaptado de (CURY, et al., 2009).

Onde:

F = quantidade do fármaco liberado no tempo t;

k_{BL} , k_1 , k_H , k_{HC} e k_P = constantes de taxa de liberação para as diferentes equações;

n = expoente de liberação.

A equação de Weibull é frequentemente aplicada em estudos de dissolução e liberação, e está representada pela equação 13 (PAPADOPOULOU, et al., 2006).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \exp(-at^b) \quad \text{Equação 13}$$

Onde:

a e b são constantes.

Após aplicar os dados obtidos com os experimentos nas diferentes equações, observou-se que para o diclofenaco de sódio os melhores ajustes foram encontrados para os modelos de Peppas ou Weibull, que apresentou o maior R^2 (CURY, et al., 2009).

4 MÉTODOS

4.1 METODOLOGIA DE PRODUÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS

O amido utilizado neste estudo foi caracterizado anteriormente no trabalho de Bandeira e colaboradores (2013), o teor de amilose encontrado foi 18,80%. Normalmente os estudos de reticulação são avaliados em amidos com alto teor de amilose que possuem em média 70% deste componente (SOARES, et al., 2013). Neste trabalho foi estudado o amido nativo, de menor custo.

As micropartículas foram desenvolvidas com base na metodologia descrita em Soares e colaboradores (2013) com modificações no tempo de reação química e na concentração de reagentes. O amido foi utilizado nas proporções 5,0; 7,5 e 10,0%. A dispersão foi feita em água destilada a temperatura ambiente, com o sulfato de sódio na proporção de 4% em relação à massa de amido. Essa mistura foi colocada em banho-maria com agitação até 65°C. Após, o sistema foi transferido para outro banho-Maria, a 45 °C. O pH foi ajustado para 9,5, e foi adicionado o trimetafosfato de sódio nas proporções 15,0; 22,5; e 30,0% em relação a massa de amido. Quando houve necessidade, o pH foi novamente ajustado para 9,5. Essa mistura foi mantida com agitação pelos tempos de 2,0; 5,0; e 8,0 horas. Após estes tempos de reação, o pH foi ajustado para 6,0 com HCl. As amostras foram lavadas com etanol, filtradas a vácuo, secas em estufa a 45°C e posteriormente moídas.

4.1.1 Incorporação do agente ativo

O agente ativo (AA) incorporado foi o diclofenaco de sódio (DS) comprado em farmácia de manipulação, estando na forma de um pó branco, fino e homogêneo. A incorporação aconteceu por imersão de 1 g das micropartículas de amido reticulado em 100 mL de uma de solução aquosa de diclofenaco de sódio 40 µg/mL por 16 horas, com agitação de 100 rpm e temperatura ambiente. Ao final foi retirada uma amostra da solução que foi analisada por espectroscopia UV no comprimento de onda, $\lambda = 276$ nm, para se avaliar a variação da concentração da solução. Em seguida as microesferas foram liofilizadas (SOARES, et al., 2013).

As amostras foram produzidas de acordo com as formulações abaixo e foram nomeadas conforme mostrado a seguir:

Amido 5,0%, reticulante 15,0% e tempo de reticulação de 2 horas: **A5R15t2**

Amido 10,0%, reticulante 15,0% e tempo de reticulação de 2 horas: **A10R15t2**

Amido 5,0%, reticulante 30,0% e tempo de reticulação de 2 horas: **A5R30t2**

Amido 10,0%, reticulante 30,0% e tempo de reticulação de 2 horas: **A10R30t2**

Amido 5,0%, reticulante 15,0% e tempo de reticulação de 8 horas: **A5R15t8**

Amido 10,0%, reticulante 15% e tempo de reticulação de 8 horas: **A10R15t8**

Amido 5,0%, reticulante 30,0% e tempo de reticulação de 8 horas: **A5R30t8**

Amido 10,0%, reticulante 30,0% e tempo de reticulação de 8 horas: **A10R30t8**

Amido 7,5%, reticulante 22,5% e tempo de reticulação de 5 horas: **A7,5R22,5t5**

Três variáveis independentes ou fatores, tempo de reticulação, concentração de reticulante e concentração de amido, foram utilizados para compor o delineamento experimental das formulações deste estudo. Foi realizado o delineamento fatorial 2^3 , com quatro repetições no ponto central, totalizando 12 experimentos, conforme descrito na tabela 4.

Tabela 4 - Planejamento fatorial, valores codificados e originais das variáveis de estudo (tempo de reticulação, concentração de reticulante e concentração de amido).

Variáveis codificadas				Variáveis reais			Amostra
Ensaio	F1	F2	F3	Tempo (h)	Concentração de reticulante (%)	Concentração de amido (%)	
1	-1	-1	-1	2,0	15,0	5,0	A5R15t2
2	-1	-1	1	2,0	15,0	10,0	A10R15t2
3	-1	1	-1	2,0	30,0	5,0	A5R30t2
4	-1	1	1	2,0	30,0	10,0	A10R30t2
5	1	-1	-1	8,0	15,0	5,0	A5R15t8
6	1	-1	1	8,0	15,0	10,0	A10R15t8
7	1	1	-1	8,0	30,0	5,0	A5R30t8
8	1	1	1	8,0	30,0	10,0	A10R30t8
9	0	0	0	5,0	22,5	7,5	A7,5R22,5t5
10	0	0	0	5,0	22,5	7,5	A7,5R22,5t5
11	0	0	0	5,0	22,5	7,5	A7,5R22,5t5
12	0	0	0	5,0	22,5	7,5	A7,5R22,5t5

Os dados obtidos nestes doze experimentos foram analisados pelo software STATISTICA 8.0.

4.2 TÉCNICAS DE ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO

4.2.1 Microscopia eletrônica de varredura

Esta análise foi realizada em microscópio eletrônico de varredura modelo HITACH 3000. A amostra foi fixada no porta amostra através de uma fita de carbono dupla-face.

4.2.2 Infravermelho

Utilizou-se o espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Frontier para esta análise. As amostras foram secas, moídas em grau e pistilo de ágata e adicionadas a uma quantidade de brometo de potássio de grau espectroscópico. A mistura foi submetida a uma pressão de 7 Kgf, por 7 minutos resultando em uma pastilha transparente.

4.2.3 Análise térmica

A análise térmica das amostras foi realizada no analisador Térmico - TA Instruments, modelo SDT Q600. Aproximadamente 5,0 mg de amostra foram colocados em cadinho de α -alumina, aquecidos a uma taxa de 10°C/min, de 25 a 1200 °C em atmosfera de nitrogênio.

4.2.4 Estudo cinético de liberação por Espectroscopia UV-Vis

As concentrações foram determinadas de acordo com a *lei de Beer* (equações 11 e 12) por medidas de absorvância em espectrofotômetro Bel Photonics, modelo 2000 UV.

Pesou-se 0,04g de amostra e as mesmas foram colocadas no interior de um saco de diálise com 20 mL de água destilada. Este conjunto foi imerso em 80 mL de água destilada em um béquer com 250 mL de capacidade. Este sistema foi mantido sob leve agitação a temperatura ambiente e em tempos determinados uma amostra de 4 mL da solução foi retirada e lida em espectrofotômetro UV no comprimento de onda 276 nm. Este procedimento foi realizado até não se observar alterações na absorvância. Para cada volume de solução retirado, adicionou-se igual volume de água destilada à solução de estudo, mantendo-se assim as condições *sink*.

4.2.5 Determinação da densidade de reticulação

A densidade de reticulação foi avaliada com base na metodologia descrita por Gliko-Kabir e colaboradores (2000) e Matos (2008) com modificações. Uma massa de 20 mg das amostras foram colocadas no interior de tubos de centrífuga, com 5 mL de solução de azul de metileno (5µg/mL), e foram mantidas em *Shaker* com agitação de 100 rpm e temperatura de 28°C durante 24h, 48h e 72h. Posteriormente foram retiradas alíquotas que foram centrifugadas a 3500 rpm por 30 minutos e em seguida foi realizada a leitura da absorbância em espectrofotômetro Bel Photonics Modelo 2000 UV no comprimento de onda de 665 nm.

A densidade de reticulação foi calculada, através da equação 14, que define a quantidade relativa do azul de metileno ligado (GLIKO-KABIR, 2000).

$$NAM = \frac{A_0 - A_m}{A_0 - A_c} * 100 \quad \text{Equação 14}$$

NAM = Número relativo de azul de metileno;

A_0 = Absorbância da solução antes da adsorção do azul de metileno;

A_m = Absorbância do azul de metileno no sistema contendo o reticulado;

A_c = Absorbância do azul de metileno no material nativo, não reticulado.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PRODUÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS

O rendimento médio da produção das micropartículas ao final do processo (elaboração, secagem em estufa e posterior moagem) foi de $65,22 \pm 0,01\%$, como pode ser observado na tabela 5. Observa-se que a agitação manual, com bastão de vidro, também foi necessária para que a dispersão se mantivesse homogênea, uma vez que a solução apresentou uma viscosidade relativamente alta.

Tabela 5 - Rendimento de produção das micropartículas.

Amostra	Rendimento (%) ($\pm 0,01$)
A5R15t2	67,20
A10R15t2	56,80
A5R30t2	59,70
A10R30t2	55,20
A5R15t8	66,10
A10R15t8	69,00
A5R30t8	68,40
A10R30t8	66,80
A7,5R22,5t5 (1)	65,50
A7,5R22,5t5 (2)	70,80
A7,5R22,5t5 (3)	67,10
A7,5R22,5t5 (4)	70,00

Após a secagem em estufa, o material apresentou um aspecto vítreo e muito resistente à moagem. Este foi o primeiro indicativo de que houve uma modificação na estrutura do amido, já que com a reticulação o material se apresenta sem elasticidade, as ligações ficam muito próximas, e a cadeia não pode se movimentar (AKCELRUD, 2007). Em geral preparações com amido não oferecem tanta resistência à moagem. O processo de moagem foi realizado manualmente, portanto sem controle da granulometria final das micropartículas.

5.2 INCORPORAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO

Para se conhecer e/ou confirmar o comprimento de onda de máxima absorção que a solução aquosa de diclofenaco de sódio preparada apresenta, realizou-se uma varredura nos comprimentos de onda de 200 a 700 nm. O valor encontrado foi 276 nm para a solução de DS 10 µg/mL, como pode ser visualizado na figura 7. Este valor encontrado está de acordo com Soares e colaboradores (2013) que também utilizaram este comprimento de onda em seus estudos.

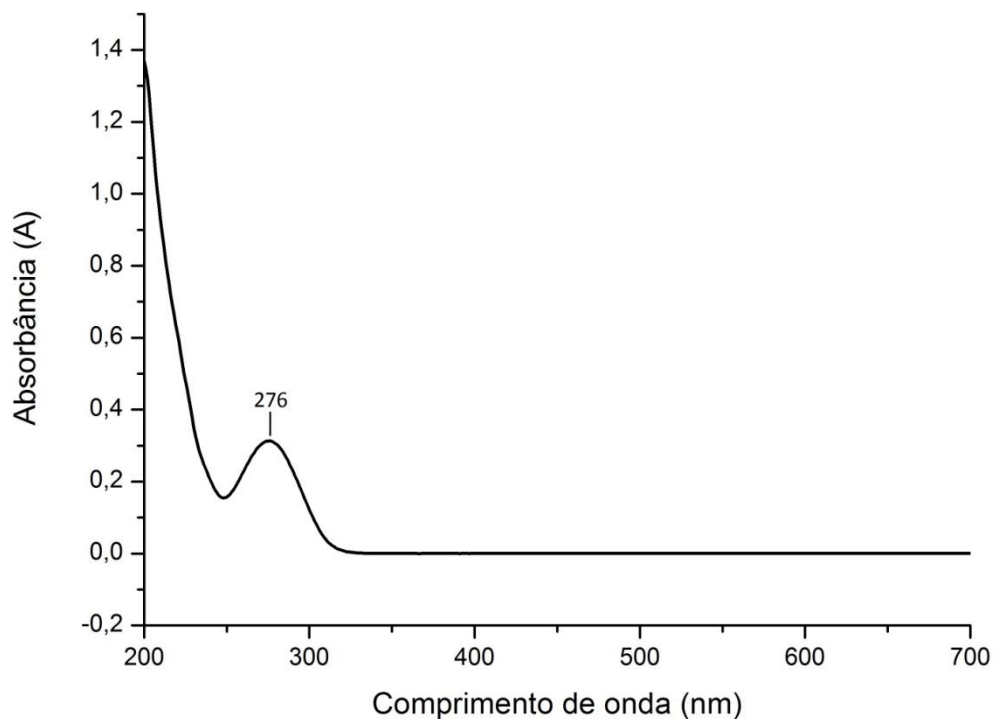


Figura 7 - Espectro de varredura da solução de diclofenaco de sódio 10µg/mL.

Conhecendo o comprimento de onda adequado para o estudo com o diclofenaco de sódio foi construída uma curva de calibração (figura 8) obtendo-se a equação $y = 0,33x - 0,0084$, com coeficiente de correlação linear (R^2) 0,9997, na temperatura de 25°C.

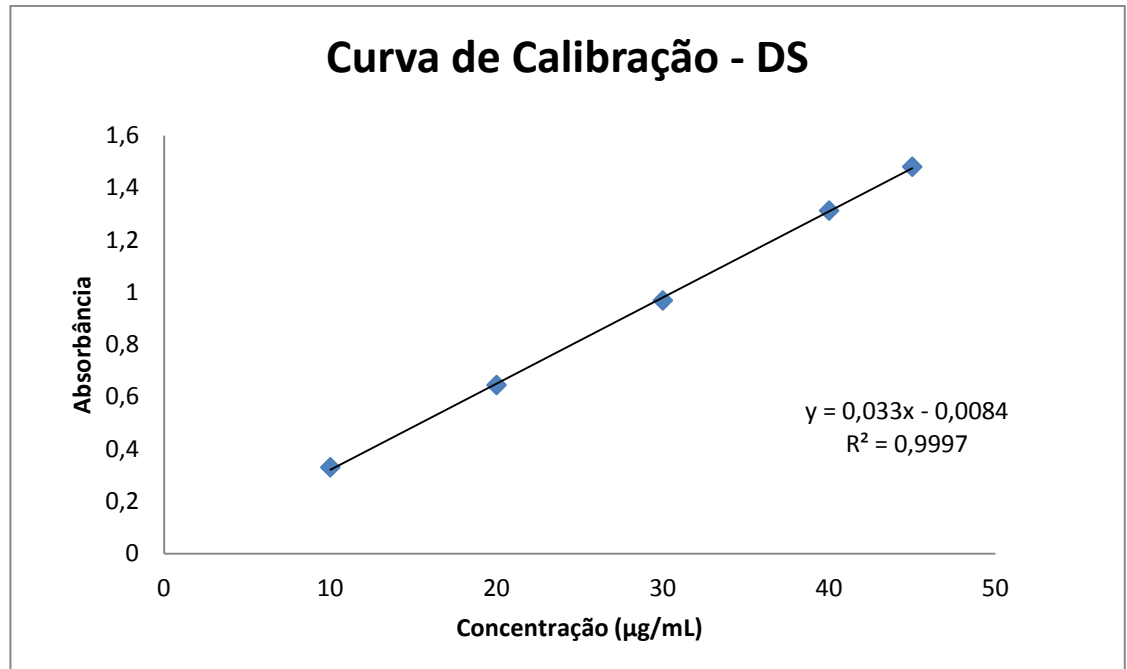


Figura 8 - Curva de calibração - Diclofenaco de sódio

O diclofenaco de sódio foi incorporado nas micropartículas por imersão, partindo-se de uma solução aquosa com concentração 50µg/mL. Através da diferença de absorbância das soluções, antes e depois da incorporação e com o auxílio da equação obtida na curva de calibração, para o diclofenaco de sódio (figura 8), foi possível calcular a massa de diclofenaco de sódio incorporada. Estes valores são apresentados na tabela 6

Tabela 6 - Incorporação do diclofenaco de sódio nas micropartículas.

Amostra	µg/g de Diclofenaco de sódio incorporada as micropartículas
A5R15t2	13,55
A5R15t8	10,78
A5R30t2	11,69
A5R30t8	10,23
A10R15t2	13,00
A10R15t8	13,05
A10R30t2	13,43
A10R30t8	12,41
A7,5R22,5t5 1	10,45
A7,5R22,5t5 2	11,69
A7,5R22,5t5 3	11,55
A7,5R22,5t5 4	12,64

Após a incorporação do diclofenaco de sódio as amostras foram secas por liofilização, pois a secagem em estufa produziu um material que aderiu fortemente a placa da secagem, de forma que se perdia muita massa para se efetuar a remoção do material.

5.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Com os dados de incorporação do diclofenaco de sódio nas micropartículas reticuladas foi realizado o teste dos efeitos de cada variável: (concentração de amido; concentração de reticulante e tempo de reticulação), sobre a resposta incorporação de diclofenaco de sódio. A partir das informações contidas na tabela 6, plotou-se o diagrama de Pareto (Figura 9). Na tabela 7 encontra-se a análise de variância da resposta incorporação do DS, na tabela 8 está descrito a análise dos dados de estimativa de efeito. Observa-se que o único fator que contribuiu significativamente para a incorporação do DS, foi a concentração de amido, a um nível de confiança de 90%.

O R quadrado (R^2) para o modelo de regressão linear foi de 0,699, assim 69,9% da variabilidade dos dados, podem ser explicadas pelo modelo matemático gerado pela metodologia de superfície de resposta, RSM.

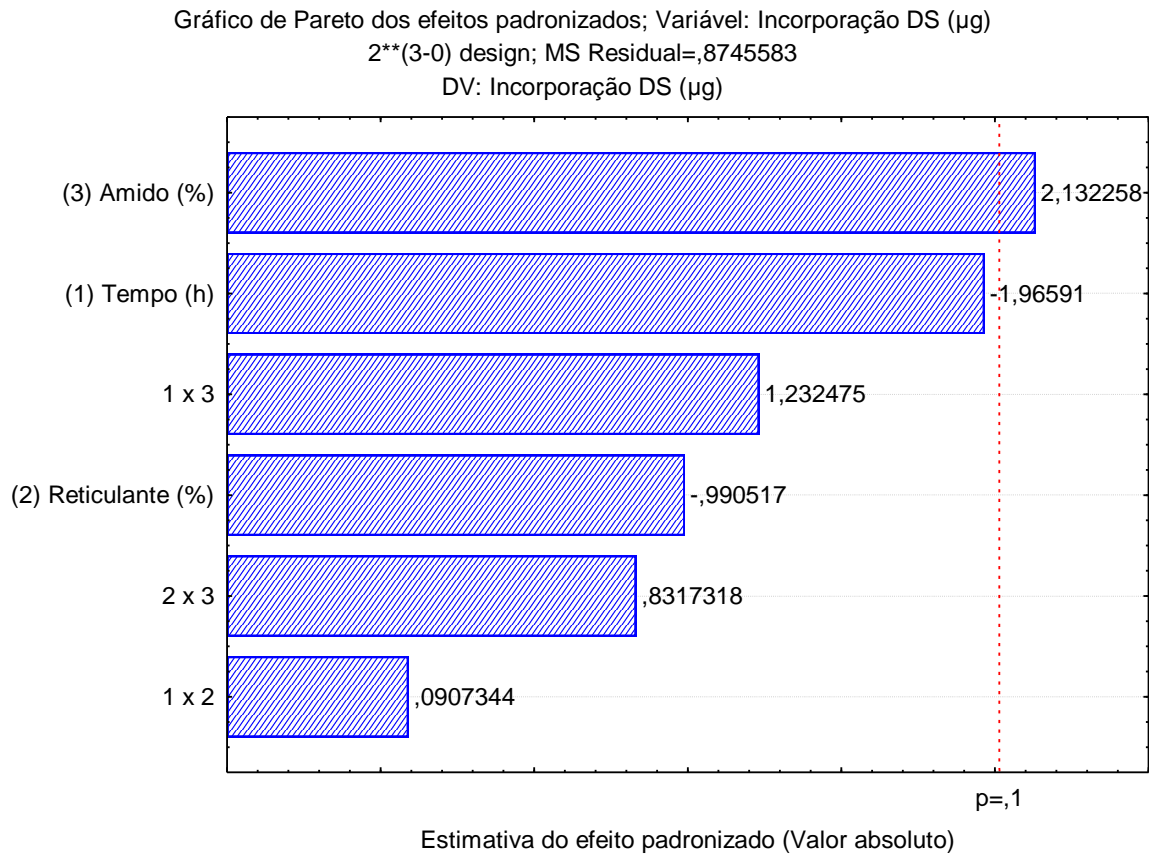


Figura 9 - Gráfico de Pareto para a Incorporação do DS.

Tabela 7 - Análise de variância ANOVA para a resposta incorporação do diclofenaco de sódio.

FATORES	Soma dos Quadrados	Graus de liberdade	Quadrado médio	F	p
Tempo (h)	3,38000	1	3,380000	3,864808	0,106479
Reticulante (%)	0,85805	1	0,858050	0,981124	0,367404
Amido (%)	3,97620	1	3,976200	4,546523	0,086157
Tempo (h) x Reticulante (%)	0,00720	1	0,007200	0,008233	0,931226
Tempo (h) x amido (%)	1,32845	1	1,328450	1,518995	0,272560
Reticulante (%) x amido (%)	0,60500	1	0,605000	0,691778	0,443456
Erro	4,37279	5	0,874558		
Total SS	14,52769	11			

Tabela 8 - Análise das estimativas de efeitos e coeficientes do modelo linear para a incorporação do DS.

Fatores	Efeitos	Erro Padrão	t (5)	P	-90%	90%	Coeficientes	Erro Padrão Coeficientes	-90%	90%
Média	12,03917	0,269963	44,59567	0,000000	11,49518	12,58315	12,03917 β_0	0,269963	11,49518	12,58315
(1) Tempo (h)	-1,30000	0,661271	-1,96591	0,106479	-2,63249	0,03249	-0,65000 β_1	0,330635	-1,31625	0,01625
(2) Reticulante (%)	-0,65500	0,661271	-0,99052	0,367404	-1,98749	0,67749	-0,32750 β_2	0,330635	-0,99375	0,33875
(3) Amido (%)	1,41000	0,661271	2,13226	0,086157	0,07751	2,74249	0,70500 β_3	0,330635	0,03875	1,37125
1 e 2	0,06000	0,661271	0,09073	0,931226	-1,27249	1,39249	0,03000 β_4	0,330635	-0,63625	0,69625
1 e 3	0,81500	0,661271	1,23248	0,272560	-0,51749	2,14749	0,40750 β_5	0,330635	-0,25875	1,07375
2 e 3	0,55000	0,661271	0,83173	0,443456	-0,78249	1,88249	0,27500 β_6	0,330635	-0,39125	0,94125

Pode-se construir um modelo multivariado de regressão para o delineamento experimental. A equação 15 representa o modelo matemático de regressão linear do planejamento fatorial. Apenas o fator concentração de amido foi significativo, por isso apenas esse coeficiente foi considerado no modelo matemático linear.

$$Y = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 R + \beta_3 A + \beta_4 tR + \beta_5 tA + \beta_6 RA + \varepsilon \quad \text{Equação 15}$$

$$Y = 12,039170 + (0,70500)A$$

Onde:

Y = Variável dependente incorporação de DS;

β_0 = Média das variáveis dependentes de todos os ensaios;

β_1 = Coeficiente de efeito (tempo(h));

β_2 = Coeficiente de efeito (reticulante);

β_3 = Coeficiente de efeito (amido);

β_4 = Coeficiente de efeito (tempo e reticulante);

β_5 = Coeficiente de efeito (tempo e amido);

β_6 = Coeficiente de efeito (reticulante e amido);

ε = resíduo;

A = variável independente amido.

Através da modelagem matemática, podem-se gerar superfícies de resposta onde se observa os efeitos das variáveis independentes (tempo de reticulação, concentração de reticulante e concentração de amido) na incorporação do diclofenaco de sódio pelo amido modificado.

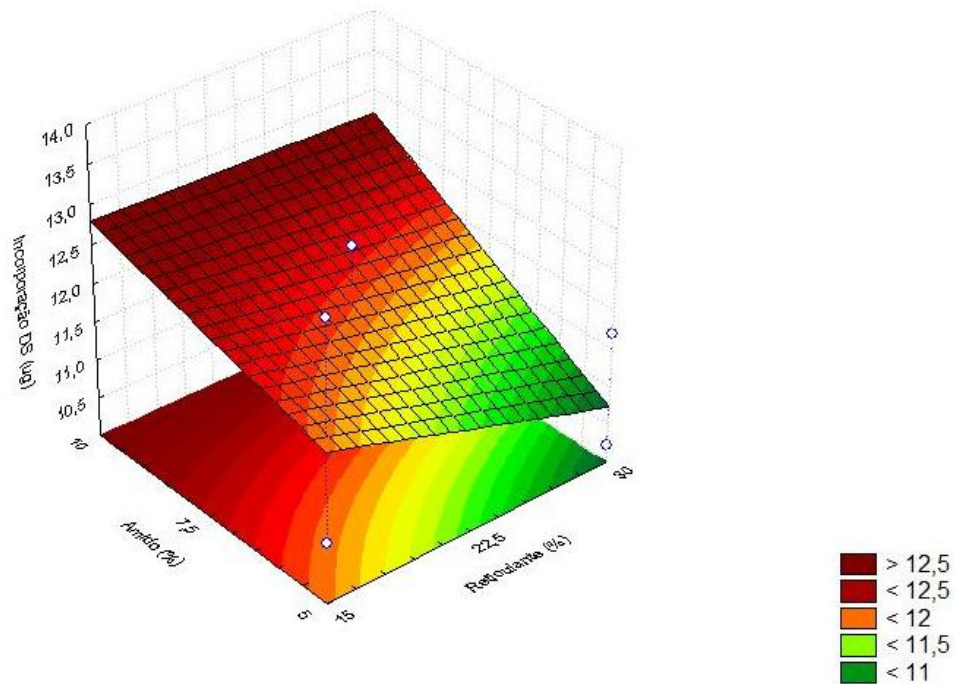


Figura 10 - Superfície de resposta para a incorporação do diclofenaco de sódio pelo amido modificado em função da concentração de amido e da concentração do reticulante, com o tempo fixado no ponto central.

Na figura 10 a superfície de resposta da incorporação do DS no amido mostra que a melhor condição para a incorporação é com a concentração de amido 10% e concentração de reticulante 15%.

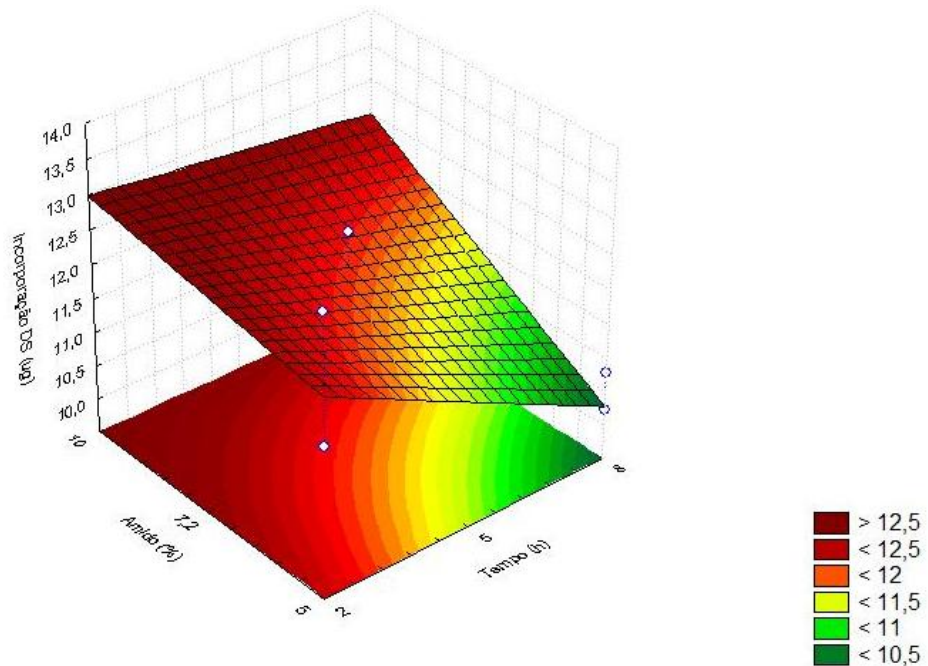


Figura 11 - Superfície de resposta para a incorporação do diclofenaco de sódio pelo amido modificado em função da concentração de amido e do tempo, com a concentração do reticulante fixada no ponto central.

A superfície de resposta para a incorporação do DS no amido em função das variáveis: amido e tempo (figura 11) indica que a melhor condição para a incorporação do DS se dá na concentração de amido 10% e tempo de 2 horas.

Com base nestes resultados, toda a discussão que segue está focada para as amostras que obtiveram maior incorporação de DS para as concentrações de amido 5,0, 7,5 e 10%. Estas amostras são as nomeadas A5R15t2, A7,5R22,5t5 4 e A10R30t2.

5.4 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO E DENSIDADE DE RETICULAÇÃO

Os espectros de infravermelho foram obtidos para se verificar diferenças causadas pela reticulação nas bandas de absorção do amido puro e também após a incorporação do DS. O espectro de infravermelho para o amido puro utilizado neste trabalho encontra-se na figura 12.

5.4.1 Amido

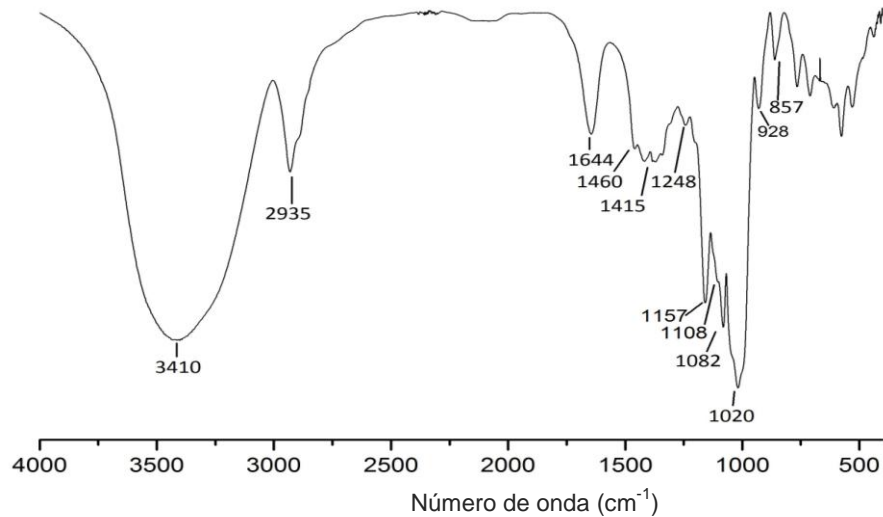


Figura 12 - Espectro IV para o amido de mandioca.

Observa-se no espectro do amido de mandioca (Figura 12), algumas bandas características, como a banda em 3200 a 3600 cm^{-1} que é atribuída à deformação axial de O-H em um grupamento hidroxila. A outra banda observada em 2935 cm^{-1} pode ser atribuída ao estiramento C-H. A banda que aparece em aproximadamente 1157 cm^{-1} , corresponde à ligação glicosídica α -1,4 C-O-C (SILVERSTEIN, et al., 2007; MIRANDA; CARVALHO, 2011).

Bandas localizadas em 1415, 1460, 1248, 857 cm^{-1} podem ser atribuídas a vibrações do grupamento CH_2 . A banda observada em 1644 cm^{-1} está relacionada com a água ligada (PAVLOVIC; BRANDAO, 2003; MUSCAT, et al., 2014).

As bandas localizadas em aproximadamente 1157, 1108, 1082 e 928 cm^{-1} podem ser atribuídas ao alongamento C-O e C-C (PAVLOVIC; BRANDAO, 2003; BARTZ, et al., 2012).

Bandas em 1047 cm^{-1} são características da região mais organizada do amido (cristalina) e a banda em 1022 cm^{-1} é característica da região amorfa (SMITS, et al., 1998). No espectro do amido puro observa-se uma banda intensa na região de 1020 cm^{-1} indicando que o amido estudado é um amido de característica amorfa.

5.4.2 Trimetafosfato de sódio

Para o espectro do trimetafosfato de sódio puro (Figura 13) são observadas várias bandas intensas entre 1315 a 517 cm^{-1} .

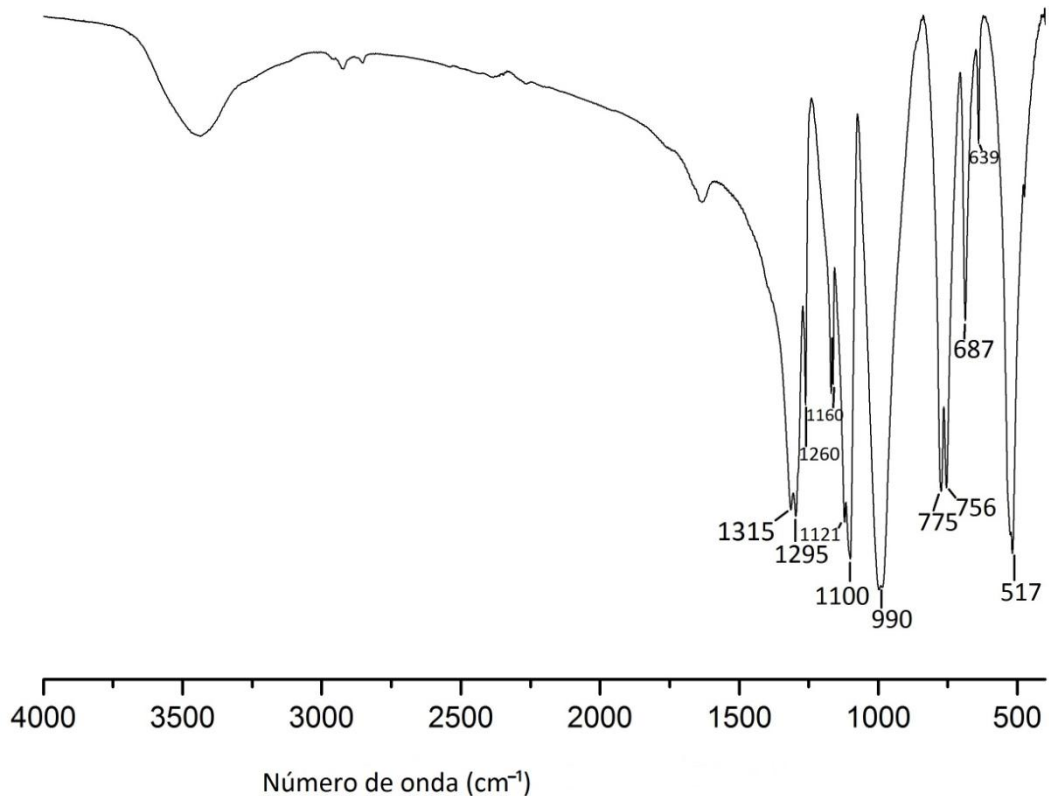


Figura 13 - Espectro de IV para o trimetafosfato de sódio.

As bandas entre 517 a 687 cm^{-1} são atribuídos ao estiramento vibracional das pontes do fósforo, (O—P—O) e /ou (P=O), de 756 a 776 cm^{-1} , relacionada ao estiramento simétrico (P-O-P). As bandas observadas de 880 a 1022 cm^{-1} podem ser atribuídas ao estiramento vibracional assimétrico (P-O-P) em metafosfatos como o trimetafosfato de sódio. No espectro da Figura 13, se observa uma banda muito intensa em 990 cm^{-1} e 1100 cm^{-1} , bandas nestas regiões de podem estar relacionadas ao estiramento simétrico (P-O-P) em pirofosfatos. As bandas na região de 1200 cm^{-1} são atribuídas ao estiramento simétrico P=O e as bandas de 1260 a 1318 cm^{-1} podem ser atribuídos ao estiramento assimétrico P=O (SILVERSTEIN, et al., 2007; MOUSTAFA; EI-EGILI, 1998).

5.4.3 Amido Reticulado

O espectro de infravermelho dos amidos reticulados estão apresentados na figura 14. Nestas amostras é possível observar algumas das principais bandas, do amido e do trimetafosfato de sódio presentes, porém, com modificações na intensidade e, em alguns casos, observou-se certo deslocamento. No caso da banda característica do O-H, observa-se redução de intensidade e também alguns desdobramentos. Alterações nesta banda sugerem aumento no número de modos de oscilação, que são atribuídos à presença de novas ligações de hidrogênio (GARCÍA, et al., 2009). Na reticulação o trimetafosfato de sódio se liga ao amido através das hidroxilas deste, as alterações na banda da hidroxila no espectro de amido reticulado, indicam que essa ligação está acontecendo.

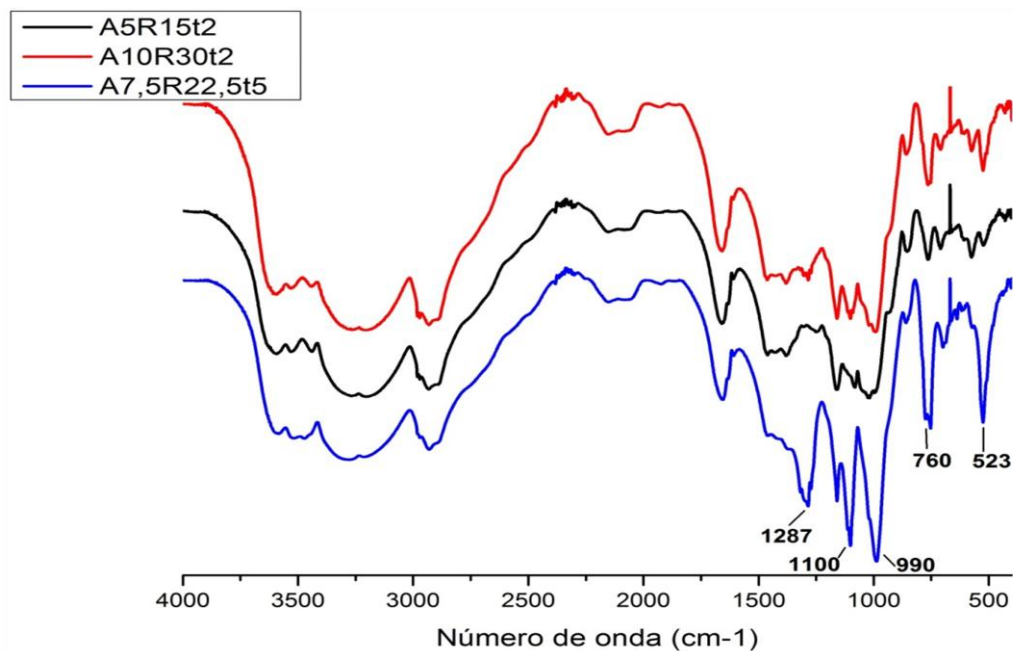


Figura 14 - Espectro de IV para o amido reticulado.

Podemos observar que a amostra A7,5R22,5t5, figura 14, apresenta bandas referentes ao trimetafosfato de sódio, e que estão presentes com maior intensidade que para as outras amostras (A5R15t2 e A10R30t2). Essas bandas (1100, 990, 760 cm^{-1}) estão relacionadas com as ligações P-O-P, provenientes do trimetafosfato de sódio não ligado ou do $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ (pirofosfato de sódio), que é um produto da reação de reticulação cuja estrutura está apresentada na Figura 15. Também se

observa um sinal intenso em 523 cm^{-1} para a amostra A7,5R22,5t5, podendo estar associado a fosfatos não ligados. Apesar de realizada a lavagem com etanol para a remoção dos fosfatos não ligados, é possível que a mesma não tenha sido efetiva, ou suficiente, sobretudo para esta amostra.

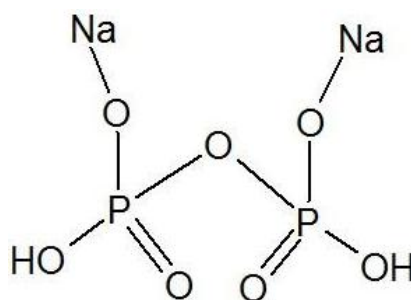


Figura 15 - Fórmula estrutural: Pirofosfato de sódio ($\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$).

Como apresentado na seção 5.2, Tabela 6 esta amostra (A7,5R22,5t5) foi a que menos incorporou o DS, entre as amostras estudadas. Acredita-se que a presença de grupamento fosfato não ligado, pode ter prejudicado a incorporação do DS, devido a um impedimento espacial causado pela sua presença na superfície do material polimérico. Esta observação é fortalecida pelos resultados da densidade de reticulação apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Número relativo de azul de metileno.

Amostras	Número relativo de azul de metileno (%)			% Incorporação (DS)
	24 (h)	48 (h)	72 (h)	
A5R15t2	67	71	92	13,55
A7,5R22,5t5	59	60	60	12,64
A10R30t2	51	59	73	13,43

A amostra A7,5R22,5t5 apresentou a menor densidade de reticulação 60%. Como este teste está associado a quantificação de novas ligações fosfato formadas no amido, é possível que para esta amostra, o impedimento espacial causado por fosfatos não ligados, tenha contribuído para este resultado ser menor, em relação as amostras A5R15t2 e A10R30t2.

As amostras A5R15t2 e A10R30t2 também apresentaram as bandas correspondentes a ligação P-O-P (fosfato não ligado), porém, a intensidade dessas bandas foi consideravelmente menor que para a amostra A7,5R22,5t5. Essa

característica pode indicar que a reticulação foi maior para essas amostras, como confirma o teste de densidade de reticulação. O número relativo de azul de metileno para a amostra A5R15t2 foi 92% e para a amostra A10R30t2 de 73%. Relacionando isto com o espectro de infravermelho da Figura 14, pode-se observar que a banda em 760 cm^{-1} (P-O-P estiramento simétrico) é mais intensa para a amostra A10R30t2 em comparação com a amostra A5R15t2. Seguindo o mesmo pensamento descrito anteriormente, é possível que a amostra A10R30t2, apresente mais fosfato não ligados em relação à amostra A5R15t2.

As amostras que apresentaram a maior densidade de reticulação também incorporaram mais DS, conforme apresenta a Tabela 9. Os valores em % foram 13,55, 13,43 e 12,64 para A5R15t2, A10R30t2, e A7,5R22,5t5, respectivamente.

5.4.4 Diclofenaco de sódio

Na figura 16 é apresentado o espectro de infravermelho do diclofenaco de sódio puro, podemos observar uma banda em 3388 cm^{-1} que corresponde à ligação NH, a outra banda observada na região de 3255 cm^{-1} que corresponde à ligação NH-O (BARTOLOMEI, et al., 2006).

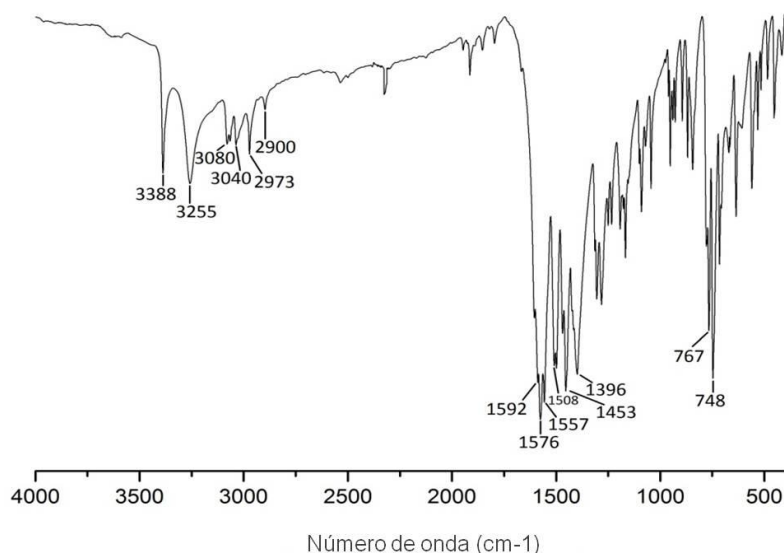


Figura 16 - Espectro de IV para o diclofenaco de sódio.

As bandas observadas na região de 3080 e 3040 cm^{-1} correspondem às vibrações CH. Na região de 2973 e 2900 cm^{-1} são observadas bandas de

intensidade média e fraca que correspondem às vibrações CH_2 . A banda intensa em 1576 cm^{-1} corresponde à vibração assimétrica COO^- , a outra banda intensa em 1592 cm^{-1} corresponde à deformação angular NH e ao alongamento do anel. A banda intensa em 1557 cm^{-1} , acompanhada de um ombro em 1508 cm^{-1} , correspondem ao alongamento do anel. A banda intensa em 1453 cm^{-1} corresponde à deformação angular CH_2 , a banda observada em 1396 cm^{-1} corresponde ao estiramento simétrico COO^- , e as bandas intensas em 767 e 748 cm^{-1} correspondem à deformação angular CH (BRATU, et al., 1998).

5.4.5 Amido reticulado com incorporação de diclofenaco de sódio

A figura 17 apresenta o espectro das amostras A5R15t2DS, A10R30t2DS e A7,5R22,5t5DS, contendo o diclofenaco de sódio (DS). É possível visualizar a banda em 1644 cm^{-1} que corresponde a água ligada no amido, a banda em 1021 cm^{-1} indicando a característica amorfa do material (SMITS, et al.; 1998), e a banda em 1157 cm^{-1} relacionada com a ligação glicosídica C-O-C. A banda em 1082 é relacionada à deformação axial assimétrica C-O-C (SILVERSTEIN, et al., 2007; MIRANDA; CARVALHO, 2011).

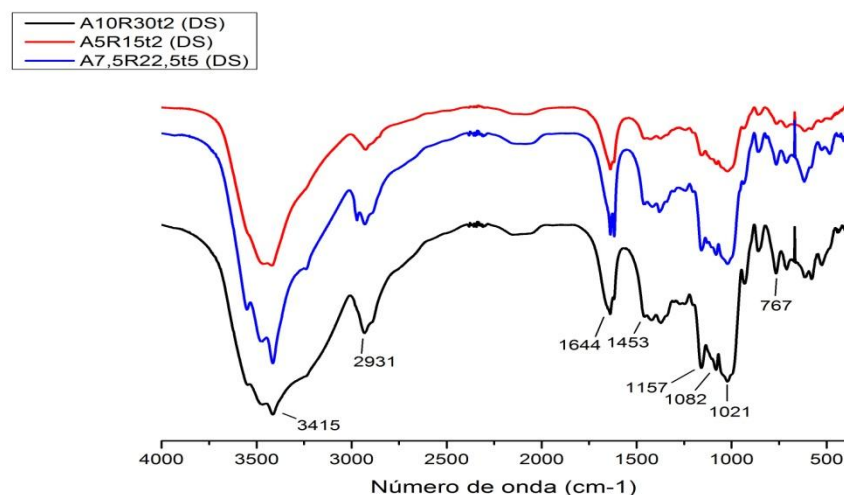


Figura 17 - Espectro de IV para as amostras contendo DS incorporado.

São observadas também bandas 1453 e 767 cm^{-1} podendo corresponder à deformação angular CH_2 e CH no diclofenaco de sódio respectivamente (BRATU, et al., 1998).

Após a incorporação do DS, a região do infravermelho que apresentou maior modificação foi a correspondente à hidroxila (3200 a 3600 cm^{-1}), indicando a presença de novas ligações. A amostra que apresenta a maior quantidade do fármaco incorporado, A5R15t2DS, apresenta as bandas citadas acima (1157 ; 1082 e 1021 cm^{-1}) com intensidade menor em relação às outras duas, que incorporaram menos fármaco. A deposição de uma substância sobre a superfície da amostra pode ter contribuído para a modificação das bandas nesta região. Apesar de não se observar nestes espectros as bandas características do fosfato ligado, as regiões de vibrações, correspondentes a novas ligações, foram modificadas. A formação de ligações fosfato para a amostra A5R15t2 foi a que se destacou, como apresentado nos testes de densidade de reticulação.

5.5 ANALISE TÉRMICA

A termogravimetria (TG), termogravimetria derivada (DTG) e análise térmica diferencial (DTA) para o diclofenaco de sódio estão apresentados na figura 18. Há a presença de um evento principal entre 260°C e 365°C ocorrendo em três etapas (265°C , 297°C e 326°C) com 28% de perda de massa. Estes eventos correspondem à fusão do diclofenaco de sódio e sua decomposição (perda de HCl, NH e CH CO e formação de Na_2CO_3), sendo um evento exotérmico. Entre 400°C e 500°C ocorre uma nova perda de massa (10%) referente à decomposição do anel benzênico. Observa-se ainda outro evento correspondente também a sua decomposição em 900°C , evento endotérmico, que pode ser atribuído a pirólise do resíduo carbonáceo e perda parcial do cloreto de sódio (RIBEIRO, et al., 1996; SOARES, et al., 2013).

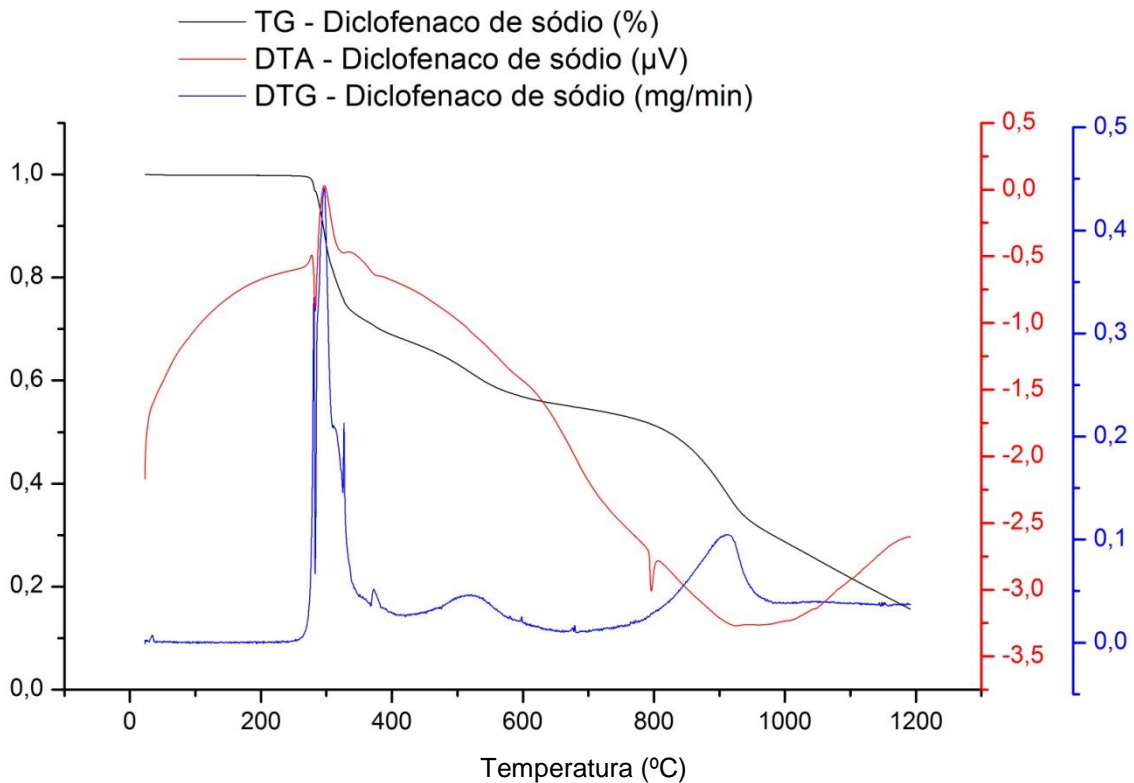


Figura 18 - TG, DTG e DTA para o diclofenaco de sódio.

A TG e a DTG para o amido nativo, amostras reticuladas, e reticuladas com incorporação de DS, estão apresentadas nas Figuras 19 e 20 respectivamente. Todas as amostras apresentam um primeiro evento de 24°C até 124°C, associado à perda de umidade em matrizes de polissacarídeos, como descrito na literatura (LERDKANCHANAPORN, 1999; BENINCA, et al., 2013; SOARES, et al., 2013). Observou-se que as amostras reticuladas apresentaram menor perda de umidade em relação amido puro, o que possivelmente está associado a menor disponibilidade de grupos OH, o qual parte deve ter sido substituído pelas ligações fosfato. A temperatura dos eventos assim como a perda de massa, verificados através da DTG, estão resumidas na tabela 10.

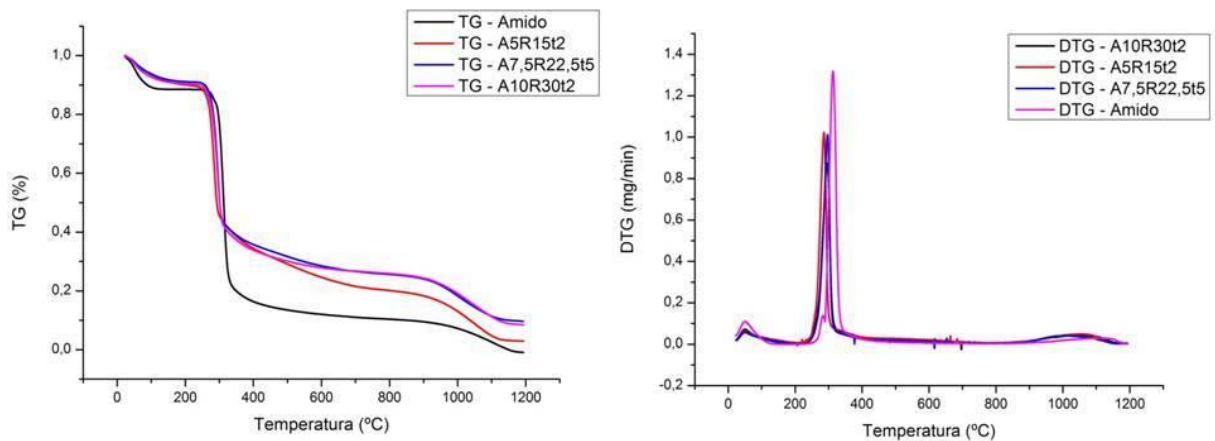


Figura 19 - TG e DTG para as amostras: Amido; A5R15t2; A7,5R22,5t5 e A10R30t2.

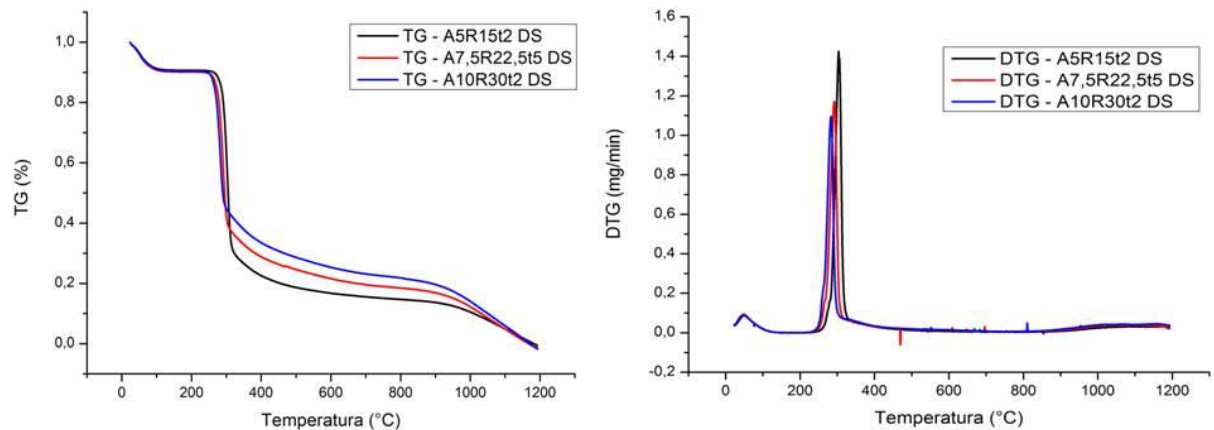


Figura 20 - TG e DTG para as amostras: A5R15t2DS; A7,5R22,5t5DS e A10R30t2DS.

Tabela 10 - Perdas de massa durante o tratamento térmico para o amido, amostras reticuladas e amostras reticuladas com DS incorporado.

Amostra	Desidratação		Decomposições				
	ΔT_1 (°C)	Δm_1 (%)	T_2 (°C)	m_2 (%)	ΔT_3 (°C)	m_3 (%)	m_{Total} (%)
Amido nativo		11,4		71,0		10,0	92,4
A5R15t2 (DS Incorporado)		8,0		66,6		16,5	91,1
A5R15t2		9,2		53,6		12,3	75,1
A7,5R22,5t5 (DS Incorporado)	24,0 - 124,0	9,7	232 - 380	59,8	843 - 1148	16,5	86,0
A7,5R22,5t5		7,4		54,1		15,1	76,6
A10R30t2 (DS Incorporado)		9,5		55,3		19,2	84,0
A10R30t2		8,4		55,3		16,4	80,1

O evento principal, observado para as amostras reticuladas e reticuladas com incorporação de DS, ocorre entre 232 a 380°C, e está relacionado à fusão e degradação do polímero. (SOARES, 2013). A degradação do DS ocorre

simultaneamente neste evento. Para as amostras reticuladas ocorre à perda de massa de 54,6%, para as amostras reticuladas e com DS incorporado, a perda foi de 60,6%. Este mesmo evento para o amido sem tratamento ocorre com 71% de perda de massa entre as temperaturas de 232 a 380°C. Este comportamento indica uma maior estabilidade térmica para as amostras submetidas à reticulação, pois nestas verificou-se menor perda de massa. Carbinatto e colaboradores, 2012 também verificaram que misturas de pectina e amido, reticuladas com trimetafosfato de sódio apresentaram maior estabilidade térmica.

A incorporação de DS diminuiu ligeiramente a estabilidade térmica, em relação às amostras reticuladas sem o fármaco, no entanto a degradação ainda ocorre com menor perda de massa em relação amido puro. Observa-se ainda que, a intensidade dos picos na DTG para as amostras que contém diclofenaco de sódio incorporado é maior, comparado com as amostras reticuladas sem a presença do fármaco, o que também foi visualizado no trabalho de Soares e colaboradores (2013) que elaborou blendas de amido de alta amilose e pectina para a produção de micropartículas com incorporação do diclofenaco de sódio. Este autor sugere que a fusão do diclofenaco de sódio ocorre juntamente com a degradação do polímero, já que estes acontecem em temperaturas próximas e são possivelmente interligados. Desta forma sugere-se que a presença deste único evento nesta região indique que o diclofenaco de sódio esteja fortemente adsorvido ao polímero, já que o mesmo, quando estudado individualmente, apresenta três estágios para fusão e decomposição nesta temperatura, o que não é mais visualizado após a sua incorporação. Esses eventos são endotérmicos com um pico em 283°C para A5R15t2; 305°C para A5R15t2DS; 295°C para A7,5R22,5t5; 288°C para A7,5R22,5t5DS; 297°C para A10R30t2; 270°C para A10R30t2DS e 316°C para o amido puro.

O pico de decomposição do diclofenaco, observado em 900°C, não está presente nas amostras que contém o diclofenaco de sódio incorporado, fato que também foi observado por Soares e colaboradores (2013), que sugere que a interação entre o diclofenaco de sódio e o polímero em estudo devem ter aumentado também à estabilidade térmica do diclofenaco de sódio.

5.6 CINÉTICA DE LIBERAÇÃO E MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Os ensaios de cinética, assim como as análises de caracterização, foram realizados para as amostras A5R15t2DS, A7,5R22,5t5DS e A10R30t2DS. Nesse estudo foi avaliada a alteração da concentração do fármaco no sistema em função do tempo, e está apresentado na figura 21. Observa-se que para todas as amostras a concentração do fármaco liberado ao final do tempo estudado tendeu a constante em aproximadamente 3 horas. Esse estudo foi realizado em triplicata.

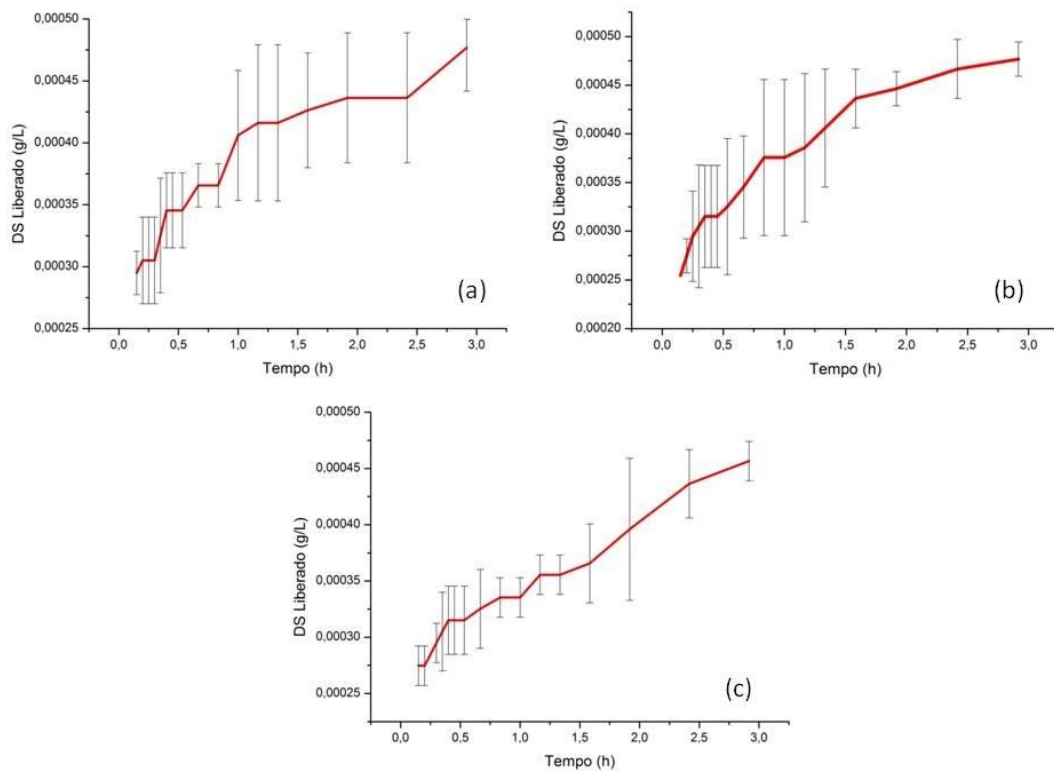


Figura 21 Cinética de liberação das amostras - (a) - A5R15t2; (b) - A7,5R22,5t5; (c) A10R30t2.

Tabela 11 - Cinética de liberação.

Tempo (h)	A5R15t2DS (g/L)	(Desvio padrão)	A7,5R22,5t5DS (g/L)	(Desvio padrão)	A10R30t2DS (g/L)	(Desvio padrão)
0,15	2,95E-04 ^b	1,74E-05	2,55E-04 ^a	0	2,75E-04 ^{a,b}	1,74E-05
0,20	3,05E-04 ^a	3,45E-05	2,75E-04 ^a	1,75E-05	2,75E-04 ^a	1,74E-05
0,25	3,05E-04 ^a	3,45E-05	2,95E-04 ^a	4,62E-05	2,85E-04 ^a	0
0,30	3,05E-04 ^a	3,45E-05	3,05E-04 ^a	6,30E-05	2,95E-04 ^a	1,74E-05
0,35	3,25E-04 ^a	4,62E-05	3,15E-04 ^a	5,24E-05	3,05E-04 ^a	3,49E-05
0,40	3,45E-04 ^a	3,03E-05	3,15E-04 ^a	5,24E-05	3,15E-04 ^a	3,03E-05
0,45	3,45E-04 ^a	3,03E-05	3,15E-04 ^a	5,24E-05	3,15E-04 ^a	3,03E-05
0,53	3,45E-04 ^a	3,03E-05	3,25E-04 ^a	6,99E-05	3,15E-04 ^a	3,03E-05
0,67	3,66E-04 ^a	1,74E-05	3,45E-04 ^a	5,24E-05	3,25E-04 ^a	3,49E-05
0,83	3,66E-04 ^a	1,74E-05	3,76E-04 ^a	8,01E-05	3,35E-04 ^a	1,74E-05
1,00	4,06E-04 ^a	5,24E-05	3,76E-04 ^a	8,01E-05	3,35E-04 ^a	1,74E-05
1,17	4,16E-04 ^a	6,30E-05	3,86E-04 ^a	7,60E-05	3,56E-04 ^a	1,74E-05
1,33	4,16E-04 ^a	6,30E-05	4,06E-04 ^a	6,01E-05	3,56E-04 ^a	1,74E-05
1,58	4,26E-04 ^a	4,62E-05	4,36E-04 ^a	3,03E-05	3,66E-04 ^a	3,49E-05
1,91	4,36E-04 ^a	5,24E-05	4,46E-04 ^a	1,75E-05	3,96E-04 ^a	6,30E-05
2,42	4,36E-04 ^a	5,24E-05	4,67E-04 ^a	3,03E-05	4,36E-04 ^a	3,03E-05
2,92	4,77E-04 ^a	3,49E-05	4,77E-04 ^a	1,75E-05	4,57E-04 ^a	1,74E-05

Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha diferem estatisticamente entre si, pelo teste de Tukey ($p < 0,05$).

A única diferença estatística encontrada no teste de cinética $p (< 0,05)$, pelo teste de Tukey, foi no tempo 0,15h entre as amostras A5R15t2DS e A7,5R22,5t5DS, como pode ser visualizado na tabela 11. Acredita-se que essa diferença apenas no tempo 0,15 h e apenas entre essas duas amostras se deva a diferença em massa de DS incorporado, que é maior entre essas, e também ao salto de liberação que é observada no início do tempo estudado, onde a liberação é mais rápida, estabilizando logo em seguida.

A partir dos dados obtidos neste estudo, foram plotados os gráficos para os modelos cinéticos: primeira-ordem, segunda-ordem, Peppas e Higuchi. As equações obtidas, constante cinética, coeficiente de regressão linear e expoente difusional obtidos, estão descritos na tabela 12.

Tabela 12- Modelos de liberação.

Modelos de liberação	Amostras		
	A5R15t2	A7,5R22,5t5	A10R30t2
Primeira ordem	$R^2 = 0,97$ $K = 0,4861 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ $y = -0,4861x - 8,2855$	$R^2 = 0,99$ $K = 0,775 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ $y = -0,775x - 8,2356$	$R^2 = 0,96$ $K = 0,3991 \text{ (h}^{-1}\text{)}$ $y = -0,3991x - 8,1851$
Segunda Ordem	$R^2 = 0,97$ $K = 3811,8 \text{ (L.h}^{-1}\text{.g}^{-1}\text{)}$ $y = 3811,8x + 3191,2$	$R^2 = 0,92$ $K = 9925,6 \text{ (L.h}^{-1}\text{.g}^{-1}\text{)}$ $y = 9925,6x + 451,26$	$R^2 = 0,92$ $K = 2741,3 \text{ (L.h}^{-1}\text{.g}^{-1}\text{)}$ $y = 2741,3x + 2985,3$
Peppas	$R^2 = 0,91$ $K: 0,000702$ $n = 0,14$ $y = 0,1438x - 7,261$	$R^2 = 0,99$ $K = 0,00082$ $n = 0,26$ $y = 0,2555x - 7,1052$	$R^2 = 0,95$ $K = 0,000636$ $n = 0,12$ $y = 0,1198x - 7,3603$
Higuchi	$R^2 = 0,97$ $K = 0,0003$ $y = 0,0003x + 0,0004$	$R^2 = 0,98$ $K = 0,0003$ $y = 0,0003x + 0,0004$	$R^2 = 0,97$ $K = 0,0002$ $y = 0,0002x + 0,0004$

A liberação de fármacos é controlada por diversos fatores, diversos mecanismos como a própria difusão, a erosão do polímero e em alguns casos osmose. Por isso, vários modelos matemáticos já foram propostos para descrever o perfil de liberação dos mesmos (SU, et al., 2003).

Os modelos matemáticos que melhor representaram a cinética de liberação são primeira-ordem, Higuchi e Peppas como pode ser visualizado na tabela 12.

Para o modelo de Peppas os dados foram estudados para os primeiros 60% de liberação, correspondendo a 50 minutos para A5R15t2; 20 minutos para A7,5R22,5t5 e 60 minutos para A10R15t2. Observa-se que o valor de n (expoente difusional) para as amostras estudadas foi diferente do valor indicado na literatura (tabela 2, seção 3.5) (0,43 a 1,00 dependendo da forma da micropartícula). Neste trabalho obteve-se $n = 0,14$; 0,26 e 0,12 para as amostras A5R15t2 DS; A7,5R22,5t5

DS e A10R30t2 DS respectivamente (tabela 12). Essa variação nos valores de n pode ser atribuída aos diferentes tamanhos de partículas obtidas no estudo. Ritger e Peppas (1987) realizaram um estudo para testar a influência da distribuição de tamanho de partículas em uma cinética de liberação. No trabalho destes autores avaliou-se partículas monodispersas com 100 μm e partículas heterodispersas com tamanhos de 20, 100 e 500 μm . Os autores obtiveram $n = 0,43$ para partículas monodispersas e $n = 0,3$ para partículas heterodispersas. Os autores descrevem ainda que, os valores de n para partículas com diferentes tamanhos não pode ser limitado, já que o mesmo pode variar com a forma e a amplitude da distribuição de tamanho da partícula (Ritger; Peppas, 1987).

Após o processo final de obtenção do material, houve a formação de um aglomerado na placa após a secagem, fazendo que a maceração fosse necessária para separá-las, portanto não houve um controle de tamanho e forma das partículas. Esta observação pode ser feita através das micrografias apresentadas nas figuras 22.

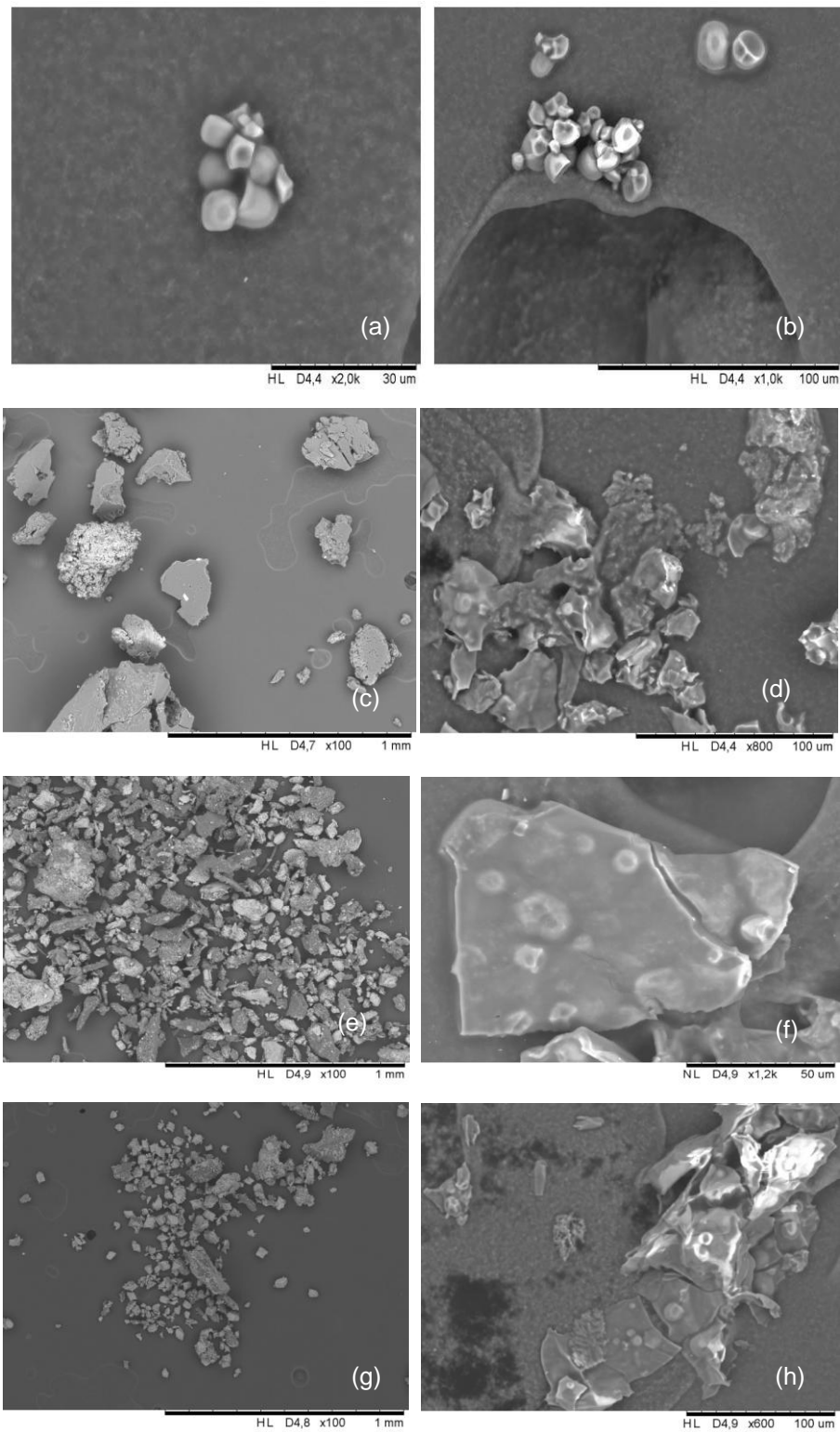


Figura 22 - (a) e (b) Amido de mandioca; (c) A5R15t2; (d) A5R15t2DS; (e) A7,5R22,5t5; (f) A7,5R22,5t5DS; (g) A10R30t2; (h) A10R30t2DS.

As partículas possuem tamanhos variados, há também aparentemente partes de um filme, o que pode levar a um mecanismo de difusão mais complexo. Na figura

22 também é possível verificar que as amostras não apresentaram rugosidade e a seção transversal da amostra, apresenta-se na forma laminar, o que pode contribuir para o processo de adsorção do DS.

Outro fator que deve ser considerado é a dissolução do DS, como pode ser observado na figura 22. As amostras que possuem DS incorporado (d,f,h) apresentam alguns pontos brancos, que pode ser o DS que não solubilizou na matriz. Foi observado por Papadopoulou e colaboradores (2006) que as formulações que continham DS em seu estudo apresentaram um mecanismo de difusão complexo e que a dissolução do DS desempenha um papel importante na cinética de liberação, juntamente com outros mecanismos de liberação.

O perfil de liberação deste fármaco na matriz não foi classificado como liberação lenta ou rápida, já que não foram encontradas referências que delimitassem um parâmetro para esta caracterização. Porém verificou-se no estudo da cinética que a liberação não aconteceu de forma instantânea, após o tempo estudado de 3 horas ainda restou na matriz 13,3; 15,9 e 6,6% de DS nas amostras A5R15t2DS; A10R30t2DS e A7,5R22,5t5DS respectivamente, e sua liberação tendeu a constante após esse tempo.

6 CONCLUSÃO

O amido de mandioca foi efetivamente reticulado pelo trimetafosfato de sódio, como pode ser observado pela presença de grupamentos fosfato em sua estrutura, evidenciados pelo teste de densidade de reticulação, pela região de absorção na espectroscopia de infravermelho dos grupamentos OH, e também pela observação do aumento na resistência térmica em comparação ao amido nativo.

Com a realização do delineamento experimental em um nível de confiança de 90%, o único fator que apresentou influência significativa sobre a resposta incorporação de diclofenaco de sódio, foi a concentração de amido. As amostras que incorporaram a maior concentração de diclofenaco de sódio, A5R15t2, A7,5R22,5t5 e A10R30t2 foram selecionadas para a caracterização por espectroscopia de infravermelho, densidade de reticulação, análise térmica, microscopia eletrônica de varredura e cinética de liberação do diclofenaco de sódio.

A amostra A5R15t2, apresentou a maior quantidade de grupamentos fosfato ligado, segundo o teste de densidade de reticulação, com NAM de 92%, seguida pelas amostras A10R30t2 e A7,5R22,5t5 com 73% e 60% respectivamente. Quanto a incorporação do diclofenaco de sódio, houve a mesma tendência, ou seja, maior presença de grupamentos fosfato ligados, maior incorporação, sendo $A5R15t2 > A10R30t2 > A7,5R22,5t5$.

A análise térmica mostrou que as amostras reticuladas apresentaram resistência térmica superior ao amido nativo. As amostras reticuladas com incorporação de diclofenaco de sódio apresentaram resistência térmica inferior às amostras reticuladas, porém superior ao amido nativo. Verificou-se também que o diclofenaco de sódio teve sua resistência térmica aumentada, já que não apresentou o evento de degradação em 900°C.

Os modelos matemáticos que melhor representaram a cinética de liberação do diclofenaco de sódio foram: primeira ordem, Peppas e Higuchi. Com a análise do modelo de Peppas constatou-se que o mecanismo de liberação é complexo, já que as amostras apresentaram forma e tamanho variados.

A liberação do DS nas três amostras diferiu significativamente apenas no tempo 0,15h, pelo teste de Tukey, a 95% de confiança. As amostras liberaram o DS

durante o tempo de 3 horas, quando a concentração tendeu a constante, restando ainda na matriz uma média de 11,93 % da massa total do DS incorporado.

7 REFERÊNCIAS

AKCELRUD, Leni. **Fundamentos da ciência dos polímeros** 1. ed. Barueri, São Paulo. Manole. 2007.

ANGELLIER, Hélène; CHOISNARD, Luc; MOLINA-BOISSEAU, Sonia; OZIL, Patrick; DUFRESNE, Alain. Optimization of the Preparation of Aqueous Suspensions of Waxy Maize Starch Nanocrystals Using a Response Surface Methodology. **Biomacromolecules**. V. 5. p. 1545-1551. 2004.

ANVISA. **Farmacopéia Brasileira**. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Brasília. v.1. 2010.

ATICHOKUDOMCHAI, Napaporn; VARAVINIT, Saiyavit. Characterization and utilization of acid-modified cross-linked Tapioca starch in pharmaceutical tablets. **Carbohydrate Polymers**. 53. 263-270. 2003.

ATKINS, P. W. **Físico-Química**. 6. ed. LTC. V. 3. 1997.

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

BANDEIRA, Estela Iara; MARQUES, Patrícia Teixeira; SECHI, Natan da Silva Miranda. Elaboração e caracterização de microesferas de fécula de mandioca reticuladas com trimetafosfato de sódio. I - **Pré seminário de iniciação científica e tecnológica da UTFPR - PB**. 2013.

BARTOLOMEI, Monica; BERTOCCHI, Paola; ANTONIELLA, Eleonora; RODOMONTE, Andrea. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. 40. 1105-1113. 2006.

BARTZ, Josiane; MADRUGA, Karina Medeiros; KLEIN, Bruna; PINTO, Vânia Zanella; DIAS, Álvaro Renato Guerra. Propriedades de pasta de amidos de arroz nativo e acetilados. **Brazilian Journal of Food Technology**. 15. 78-83. 2012.

BENINCA, Cleoci; COLMAN, Tiago André Denck; LACERDA, Luiz Gustavo; FILHO, Marco Aurélio Silva Carvalho; BANNACH, Gilbert; SCHNITZLER, Egon. The thermal, rheological and structural properties of cassava starch granules modified with hydrochloric acid at different temperatures. **Thermochimica Acta**. 552. 65-69. 2013.

BOELSTERLI, Urs A. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. **Toxicology and Applied Pharmacology**. v.192. p. 307-322. 2003.

BRATU, I.; ASTILEAN, S.; IONESCU, Corina; INDREA, E.; HUVENNE, J. P.; LEGRAND, P. FT-IR and X-ray spectroscopic investigations of Na-diclofenac-cyclodextrins interactions. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**. 54. 191-196. 1998.

BULÉON, A.; COLONNA, P.; PLANHOT, V.; BALL, S. Starch granules: structure and biosynthesis. **Biological Macromolecules**. p. 85 – 112. 1998.

CAMARGO, Carlos Eduardo Dias. **Mandioca: o "pão caboclo": de alimento a combustível**. São Paulo. Ícone editora LTDA. 1985.

CARBINATTO, Fernanda M.; DE CASTRO, Ana Dóris; CURY, Beatriz S. F.; MAGALHÃES, Alviclé; EVANGELISTA, Raul C. Physical properties of pectin–high amylose starch mixtures cross-linked with sodium trimetaphosphate. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 423. p. 281-288. 2012.

CONCEIÇÃO, Antonio José da. **A mandioca**. 3^o. São Paulo. Nobel. 1986.

CORRADINI, Elisângela; LOTTI, Celso; MEDEIROS, Eliton S. de; CARVALHO, Antonio J. F.; CURVELO, Antonio A. S.; MATTOSO, Luiz H. C. Estudo comparativo de amidos termoplásticos derivados do milho com diferentes teores de amilose. **Polímeros**. v. 15. p. 268-273. 2005.

COSTA, Fernanda Janaína Oliveira Gomes da. **Emprego de técnicas termoanalíticas na análise de amidos nativos e modificações de mandioca** 83 p. Mestrado em ciência e Tecnologia de alimentos. Universidade Estadual de Ponta Grossa. 2010.

CURY, Beatriz S. F.; DE CASTRO, Ana Dóris; KLEIN, Stanley I.; EVANGELISTA, Raul C. Influence of phosphated cross-linked high amylose on in vitro release of different drugs. **Carbohydrate Polymers**. 78. 789-793 p. 2009.

DEDAVID, Berenice, Anina; GOMES, Carmem Isse; MACHADO, Giovanna. **MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA: Aplicações e preparação de amostras: Materiais Poliméricos, metálicos e semicondutores**. Porto Alegre. EDIPUCRS. 2007.

DULONG, V.; LACK, S.; LE CERF, D.; PICTON, L.; VANNIER, J. P.; MULLER, G. Hyaluronan-based hydrogels particles prepared by crosslinking with trisodium trimetaphosphate. Synthesis and characterization. **Carbohydrate Polymers**. 57. 1-6. 2004.

EWING, Galen Wood. **Métodos Instrumentais de Análise Química** São Paulo. Editora Edgard Blücher LTDA. v. 1. 1998.

FARMACOPÉIA. **Fármacopéia Brasileira - Parte II**. 4. ed. São Paulo. Atheneu. Terceiro Fascículo. 2002.

FREERS, Susan O. **35 - Starch-Based Delivery Systems**. Norwich, NY. William Andrew Publishing. 2005.

GARCÍA, Nancy, L.; RIBBA, Laura; DUFRESNE, Alain; ARANGUREN, Mirta, I.; GOYANES, Silvia. Physico-Mechanical Properties of Biodegradable Starch Nanocomposites. **Macromolecular Materials Engineering**. 294. 169–177. 2009.

GLIKO-KABIR, Irit; YAGEN, Boris; PENHASI, Adel; RUBINSTEIN, Abraham. Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery: I. Preparation and physicochemical characterization. **Journal of Controlled Release**. 63. 121-127 p. 2000.

JOBLING, Steve. Improving starch for food and industrial applications. **Current Opinion in Plant Biology**. v. 7. p. 210-218. 2004.

KIM, Meera; LEE, Sun-Ja. Characteristics of crosslinked potato starch and starch-filled linear low-density polyethylene films. **Carbohydrate Polymers**. v. 50. p. 331-337. 2002.

KINCL, M.; VRECER, F; VEBER, M. Characterization of factors affecting the release of low-solubility drug from prolonged release tablets. **Analytica Chimica Acta**. v. 502. p. 107-113. 2004.

KOOLMAN, Jean; RÖHM, Klaus-Heinrich. **Bioquímica: Texto e Atlas**. 3. ed. Porto Alegre Artmed. 2005.

LERDKANCHANAPORN, Supaporn. A thermal analysis study of ibuprofen and starch mixtures using simultaneous TG–DTA. **Thermochimica Acta**. 340–341. 131-138. 1999.

LI, Bing-zheng; WANG, Li-jun; LI, Dong; CHIU, Yu Lung; ZHANG, Zhong-jie; SHI, John; CHEN, Xiao Dong; MAO, Zhi-huai. Physical properties and loading capacity of starch-based microparticles crosslinked with trisodium trimetaphosphate. **Journal of Food Engineering**. v. 92. p. 255-260. 2009.

LOPES, Carla Martins; LOBO, José Manuel Sousa; COSTA, Paulo. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 41. p.143-154. 2005.

MANSOUR, Heidi, M.; SOHN, Minji; AL-GHANANEEM, Abeer; DELUCA Patrick, P. Materials for Pharmaceutical Dosage Forms: Molecular Pharmaceutics and Controlled Release Drug Delivery Aspects. **International Journal of Molecular Sciences**. 2010.

MATOS, Fabrício Cordeiro de. **CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE GALACTOMANANAS DE Adenantha pavonina (CAROLINA) e Delonix regia (FLAMBUOYANT) RETICULADAS COM TRIMETAFOSFATO DE SÓDIO**. 2008. 86 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual paulista "Julio de Mesquita Filho". Araraquara. 2008.

MIRANDA, Vinícius R.; CARVALHO, Antonio J. F. Blendas compatíveis de amido termoplástico e polietileno de baixa densidade compatibilizadas com ácido cítrico. **Polímeros**. 21. 353-360. 2011.

MOUSTAFA, Y. M.; EI-EGILI, K. Infrared spectra of sodium phosphate glasses. **Journal of Non-Crystalline Solids**. 240. 144-153. 1998.

MÜLLER, Claudia Regina; HAAS, Sandra Elisa; BASSANI, Valquíria Linck; GUTERRES, Sílvia Stanisçuaski; FESSI, Hatem; PERALBA, Maria do Carmo R.; POHLMANN, Adriana Raffin. Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas. **Química Nova**. v. 27. p. 555-560. 2004.

MUSCAT, Delina; TOBIN, Mark J.; GUO, Qipeng; ADHIKARI, Benu. Understanding the distribution of natural wax in starch–wax films using synchrotron-based FTIR (S-FTIR). **Carbohydrate Polymers**. 102. 125-135. 2014.

O'BRIEN, William M. Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac compared with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **The American Journal of Medicine**. v. 80. p. 70-80. 1986.

OLIVEIRA, André P.; FARIA, Roberto B. Ordens não inteiras em cinética química. **Química Nova**. 33. 1412-1415 p. 2010.

PAPADOPOULOU, Vasiliki; KOSMIDIS, Kosmas; VLACHOU, Marilena; MACHERAS, Panos. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**. 309. 44-50. 2006.

PARKER, R.; RING, S. G. Aspects of the Physical Chemistry of Starch. **Journal of Cereal Science**. v. 34. p. 1-17. 2001.

PAVLOVIC, S.; BRANDAO, P. R. G. Adsorption of starch, amylose, amylopectin and glucose monomer and their effect on the flotation of hematite and quartz. **Minerals Engineering**. 16. 1117-1122. 2003.

PEPPAS, Nikolaos A.; REINHART, Catherine T. Solute diffusion in swollen membranes. Part I. A new theory. **Journal of Membrane Science**. 15. 275-287. 1983.

PEZZINI, Bianca Ramos; SILVA, Marcos Antônio Segatto; FERRAZ, Humberto Gomes. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. 43. 491-502. 2007.

RIBEIRO, Y. A.; OLIVEIRA, J. D. S.; LELES, M. I. G.; JUIZ, S. A.; IONASHIRO, M. Thermal decomposition of some analgesic agents. **Journal of thermal analysis**. 46. 1645-1655. 1996.

RIGTER, Philip L.; PEPPAS, Nikolaos A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **Journal of Controlled Release**. 5. 23-36. 1987.

ROSENTHAL, Feiga, R. Tiomno; ESPINDOLA, Anna Maria, C. Notas sobre amidos de ligação cruzada. **Instituto Nacional de Tecnologia**. v. 30. p. 11-16. 1982.

RUTEMBERG, M.W.; SOLAREK, D. 1984. Starch derivatives: production and uses. *Starch Chemistry and Technology*. New York. Academic Press. 312-388 p. 1984.

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

SHERRY, Xie; QIANG, Liu; STEVE, Cui. **Starch Modifications and Applications**. CRC Press. 2005.

SILVERSTEIN, Robert, M.; WEBSTER, Francis, X.; KIEMLE, David, J. **Identificação espectrofotométrica de compostos orgânicos**. 7 ed. Rio de Janeiro. LTC. 2007.

SINHA ROY, Dipasree; ROHERA, Bhagwan D. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. 16. 193-199. 2002.

SMITS, Angela L. M.; RUHNAU, Frank C.; VLIEGENTHART, Johannes F. G. U.; VAN SOEST, Jeroen J. G. Ageing of Starch Based Systems as Observed with FT-IR and Solid State NMR Spectroscopy. **Starch/Stärke**. 50. S. 478–483. 1998.

SOARES, Grazielle Arantes; CASTRO, Ana Dóris de; CURY, Beatriz S. F.; EVANGELISTA, Raul C. Blends of cross-linked high amylose starch/pectin loaded with diclofenac. **Carbohydrate Polymers**. v. 91. p. 135-142. 2013.

SU, Sheng-Fang; CHOU, Chen-His; KUNG, Chao-Feng; HUANG, Jin-ding. In vitro and in vivo comparison of two diclofenac sodium sustained release oral formulations. **International Journal of Pharmaceutics**. 260. 39-46. 2003.

SUAVE, J.; DALL'AGNOL, E. C.; PEZZIN, A. P. T.; SILVA, D. A. K.; MEIER, M. M.; SOLDI, V. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. **Revista Saúde e Ambiente / Health and Environment Journal**. v. 7. 2006.

VOGEL, Arthur Israel. **Análise química quantitativa**. 6. ed. Rio de Janeiro. 2002.

WOO, Kyungsoo; SEIB, Paul A. Cross-linking of wheat starch and hydroxypropylated wheat starch in alkaline slurry with sodium trimetaphosphate. **Carbohydrate Polymers**. v. 33. p. 263-271. 1997.

ZILNIK, L. Fele; JAZBINSEK, A.; HVALA, A.; VRECER, F.; KLAMT, Andreas. Solubility of sodium diclofenac in different solvents. **Fluid Phase Equilibria**. v. 261. p. 140-145. 2007.