

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ**  
**COORDENAÇÃO DE QUÍMICA**  
**CURSO DE BACHARELADO E LICENCIATURA EM QUÍMICA**

**ELAINE DE PAULA WITT**

**PRODUÇÃO DE BLENDA POLIMÉRICAS OBTIDAS A PARTIR  
DE FÉCULA DE MANDIOCA E ÁLCOOL POLIVINÍLICO-PVA  
PARA ESTUDO CINÉTICO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE  
FÁRMACOS**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**PATO BRANCO**

**2013**

**ELAINE DE PAULA WITT**

**PRODUÇÃO DE BLENDA POLIMÉRICAS OBTIDAS A PARTIR DE  
FÉCULA DE MANDIOCA E ÁLCOOL POLIVINÍLICO - PVA PARA ESTUDO  
CINÉTICO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado à Comissão de Diplomação do Curso de Bacharelado em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Campus Pato Branco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Teixeira Marques

Pato Branco – PR  
2013

## FOLHA DE APROVAÇÃO

O trabalho de diplomação intitulado **Produção de Blendas Poliméricas obtidas a partir de Fécula de Mandioca e Álcool Polivinílico-PVA para estudo cinético de liberação controlada de fármacos** foi considerado APROVADO de acordo com a ata da banca examinadora N° **1.8** de 2013.

Fizeram parte da banca os professores.

Patrícia Teixeira Marques

Ana Paula Petrikoski

Guilherme Alves

*Aos meus amados pais.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me dar forças em todos os momentos difíceis. Posteriormente devo agradecer àqueles que sempre deram o melhor para me educar e me auxiliar durante os quatro anos de muito estudo, dedicação e momentos de nervosismo, eles que sempre entenderam cada instante em que não pude estar presente, pois era necessário estudar, meus queridos pais Marlene e Valdevino.

Agradeço imensamente ao meu colega e parceiro de trabalho Alexandre Osmar Ortolan e à orientadora desse trabalho, professora Dra. Patrícia Teixeira Marques por ambos estarem auxiliando na elaboração e conclusão deste trabalho.

Aos colegas Hugo e Estela pelas dicas e auxílio no laboratório. Ao pessoal do laboratório de química e laboratório de Fisiologia Vegetal da Agronomia, em especial Professora Dra. Marisa Cácia de Oliveira.

## RESUMO

WITT, Elaine. P. Produção de blendas poliméricas obtidas a partir de fécula de mandioca e Álcool Polivinílico - PVA Cinética de liberação controlada de fármaco em blendas de fécula de mandioca e Álcool Polivinílico – PVA para estudo cinético de liberação controlada de fármaco. 2013. 59 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2013.

O amido pode ser encontrado facilmente na natureza por ser o segundo polissacarídeo mais abundante. O Álcool Polivinílico é um polímero biodegradável que se mostrou eficaz em melhorar as propriedades físicas de blendas poliméricas com amido. A utilização das blendas por sua vez, vem sendo estudada e desenvolvida com a intenção de aplicação comercial, pois a busca por produtos biodegradáveis e de baixo custo cresce a cada dia. Este trabalho teve como objetivo a preparação das blendas de fécula de mandioca/PVA (amido/PVA) nas proporções 60/40 m/m em três concentrações diferentes de amido (2%, 3% e 4%), em relação à água, preparadas pelo método *casting* com e sem a incorporação do N-(4-hidroxifenil) etanamida. O intuito deste trabalho é analisar as propriedades de barreira da blenda: absorção de água a UR 100% com posterior determinação do coeficiente de difusão (D), determinação da transmissão dos vapores de água (TVA) e taxa de permeabilidade a vapores de água (TPVA) a UR 100% além de um estudo do perfil de liberação do fármaco N-(4-hidroxifenil) etanamida na matriz polimérica. As TVA e TPVA obtidas para as amostras sem a droga incorporada mostraram-se maiores quando comparados com as blendas com a droga incorporada. Os testes de absorção permitiram a quantificação da água absorvida e o coeficiente de difusão para as amostras, o qual pode-se notar que está relacionado com a permeabilidade das blendas, descrito no decorrer do trabalho. O teste de quantificação de fármaco liberado mostrou que as blendas produzidas não servem para o propósito de liberação controlada.

**Palavras-chave:** Matriz polimérica. Concentração. Permeabilidade. Difusão. Paracetamol.

## ABSTRACTS

WITT, Elaine. P. Produção de blendas poliméricas obtidas a partir de fécula de mandioca e Álcool Polivinílico - PVA Cinética de liberação controlada de fármaco em blendas de fécula de mandioca e Álcool Polivinílico – PVA para estudo cinético de liberação controlada de fármaco. 2013. 59 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2013.

Starch can be found easily in nature because it is the second most abundant polysaccharide. Polyvinyl alcohol is a biodegradable polymer was effective in improving the physical properties of the polymer blends The use of starch blends in turn, has been studied and developed with the intention of commercial application because the search for biodegradable products and low cost grows every day. This study aimed to the preparation of blends of cassava starch / PVA (starch / PVA) in proportions of 60/40 m / m at three different concentrations of starch (2%, 3% and 4%), in relation to water, prepared by casting method with and without the incorporation of N-(4-hydroxyphenyl) ethanamide. The purpose of this paper is to examine the barrier properties of the blend water absorption to 100% RH with subsequent determination of the diffusion coefficient (D), determination of the transmission of water vapor (TVA) and rate of water vapor permeability (WVTR) at 100% RH and a study of the release profile of the drug N-(4-hydroxyphenyl) ethanamide in the polymer matrix. The TVA and WVTR obtained for samples without the incorporated drug were higher when compared with the blends with the incorporated drug. Absorption tests enabled the quantification of the absorbed water and the diffusion coefficient for the samples, which can be noted that the permeability is related to the blends described in this work. The test quantification of released drug showed that the blends produced are not suitable for the purpose of release control.

**Keywords:** Polymer matrix. Concentracion. Permeability. Diffusion. Paracetamol.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diversos tipos de Polímeros biodegradáveis segundo AVÉROUS, 2004.	18
Figura 2 - Morfologia de diversos tipos de amido.....	19
Figura 3 - Estrutura molecular do amido. ....	20
Figura 4 - Representação do monômero do polímero PVA. ].....	21
Figura 5 - Representação da formação de pontes de hidrogênio entre o amido e o álcool.....	24
Figura 6 - Estrutura química do paracetamol. Fonte: Costa, 2009. ....	25
Figura 7 - Comparação esquemática das variações de concentração de um fármaco administrado (a) por métodos convencionais e (b) sistema de liberação controlada, sendo A = administrações do fármaco. Fonte: LIMA, 2006. ....	26
Figura 8 - (A) Dissolução de Amido e PVA em constante agitação e temperatura. (B) Blenda de Amido/PVA com Fármaco modelo – Paracetamol. ....	33
Figura 9 - Regiões de medida da espessura dos filmes.....	34
Figura 10 - Representação do sistema utilizado na determinação.....	35
Figura 11 - Balança analítica saturada com água destilada para análise da taxa de Absorção de água e coeficiente de difusão.....	37
Figura 12- (A) Blendas de concentração 4% sem paracetamol e com o paracetamol incorporado por 1 hora de agitação (B) Blenda amido/PVA com paracetamol incorporado por 30 minutos de agitação. ....	39
Figura 13 - Ganho de água da sílica em teste de permeabilidade para filmes sem incorporação do fármaco.....	41
Figura 14 - Absorção de água pela sílica em função do tempo para as blendas com incorporação do fármaco.....	42
Figura 15 - Cinética de absorção de água para as blendas sem incorporação do fármaco. ....	44
Figura 16 - Água absorvida (%) pela blenda sem incorporação do fármaco em função do tempo de análise, em uma UR de 100 %. ....	45
Figura 17 – (a) Cinética de absorção de água para blendas de amido/PVA nas concentrações 2%, 3% com incorporação do fármaco. (b) Cinética de absorção de água para blenda de amido/PVA na concentração 4%, com incorporação do fármaco. ....	46

Figura 18 - Água absorvida em função do tempo para as três concentrações de blendas com a incorporação do fármaco em sua matriz UR 100%.....	47
Figura 19 - Determinação do coeficiente de difusão das blendas de amido/PVA sem incorporação do fármaco.....	48
Figura 20- Determinação do coeficiente de difusão das blendas de amido/PVA sem incorporação do fármaco.....	49
Figura 21–Linearização da cinética de absorção para as blendas sem incorporação do fármaco, de concentração (a) 2% amido/PVA, (b) 3% amido/PVA e (c) 4% amido/PVA. ....	50
Figura 22 – Curva padrão do paracetamol em solução tampão salina. ....	52
Figura 23 - Perfil de liberação do paracetamol em blenda de amido/PVA (2%; 3% e 4%), com 5mg/mL de fármaco incorporado na matriz polimérica.....	53

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Quantidades de amido e PVA utilizadas na produção dos filmes nas concentrações de 2%, 3% e 4%.....	31
Tabela 2 - Composição das Blendas de Amido/PVA com incorporação do Paracetamol. ....	33
Tabela 3 - Espessura dos filmes com paracetamol e sem paracetamol nas regiões demonstradas na figura 9.....	39
Tabela 4 - Resultados do teste de permeabilidade em blendas com e sem fármaco imobilizado. ....	42
Tabela 5 - Resultados obtidos no teste de Absorção de água e coeficiente de difusão para as blendas com e sem fármaco incorporado.....	51

## LISTA DE ACRÔNIMOS

PVA – álcool polivinílico

TPVA – Taxa de permeabilidade de vapores de água

TVA – Transmissão de vapores de água

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada.

AA – Água absorvida

UR–Umidade Relativa

OH – Hidroxila

pH – Potencial de Hidrogênio

**LISTA DE ABREVEATURAS**

h – horas

cm – centímetros

m/m – massa/massa

mL – mililitro

g – gramas

Pa – Pascal

nm – nanômetro

m<sup>2</sup> – metro quadrado

C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> – Paracetamol

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – Carbonato de potássio

Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O – Fosfato de sódio dibásico heptahidratado

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – Fosfato monopotássico

NaCl – Cloreto de sódio

KCl – Cloreto de potássio

CO<sub>2</sub> – Dióxido de Carbono

O<sub>2</sub> – Oxigênio

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>17</b>
3.1 POLÍMEROS.....	17
3.2 FÉCULA DE MANDIOCA (AMIDO).....	19
3.4 BIOFILMES .....	22
3.4.1 Blendas .....	23
3.5 FÁRMACO <i>N</i> -(4-HIDROXIFENIL) ETANAMIDA .....	25
3.6 SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO.....	26
3.7 ESTUDO FÍSICO–QUÍMICO DOS FILMES .....	27
3.7.1 Taxa de absorção de vapores de água .....	27
3.7.2 Coeficiente de Difusão .....	28
3.7.3 Estudo Cinético de Liberação da Droga .....	30
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>31</b>
4.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES.....	31
4.1.1 Solução Tampão Fosfato pH 7,4.....	31
4.2 PREPARAÇÃO DAS BLENDS DE AMIDO E ÁLCOOL POLI VINÍLICO .....	31
4.2.1 Análise preliminar da proporção Amido/PVA.....	31
4.2.2 Preparação e Incorporação do Fármaco nas Blendas .....	32
4.2.3 Espessura das blendas .....	33
4.3 TESTE DE PERMEABILIDADE A VAPORES DE ÁGUA.....	34
4.4 TAXA DE ABSORÇÃO DE ÁGUA E COEFICIENTE DE DIFUSÃO .....	35
4.5 ESTUDO CINÉTICO DE LIBERAÇÃO DO FÁRMACO.....	37
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>38</b>
5.1 BLENDS AMIDO/PVA.....	38
5.1.1 Espessura das Blendas.....	39
5.2 PERMEABILIDADE .....	40
5.2.1 Permeabilidade aos vapores de água para as blendas amido/PVA.....	40
5.3 TAXA DE ABSORÇÃO DE ÁGUA PARA BLENDS COM E SEM INCORPORAÇÃO DA DROGA.....	43

5.3.1 Taxa de absorção de água para blendas sem paracetamol.....	44
5.3.2 Taxa de absorção de água para blendas com paracetamol.....	45
5.4 DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO DAS BLENDA AMIDO/PVA .....	47
5.5 QUANTIFICAÇÃO DO PARACETAMOL.....	52
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os polímeros biodegradáveis possuem propriedades mecânicas limitadas e alto custo comparado com os outros polímeros. O amido por sua vez é uma exceção quanto ao alto custo, pois além de ser o segundo polissacarídeo mais abundante, possui um custo relativamente baixo, tornando-o alvo de várias pesquisas no meio acadêmico.

Para melhorar as propriedades mecânicas limitadas destes polímeros, utiliza-se a produção de blendas também chamadas de blendas poliméricas, que é a mistura física de dois ou mais polímeros sem que ocorra uma reação química intencional entre os componentes. O álcool polivinílico (PVA) é um exemplo de polímero sintético derivado do petróleo porém biodegradável que, sob condições adequadas, supera as deficiências mecânicas do amido, sendo eficiente na produção de blendas.

O PVA foi escolhido para formar uma blenda fécula de mandioca/PVA por possuir aplicações no setor de liberação controlada de fármacos, devido à baixa toxicidade e biocompatibilidade, além de ser outro componente de alto custo quando comparado com o amido e abundante.

Os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer a função de controlador da liberação de um fármaco, além de sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo (LOPES, 2005). Para que ocorra a liberação de uma droga é necessário combinar a matriz polimérica com o agente ativo, sendo que é a partir dessa matriz que ocorre liberação (PEREIRA, 2010).

O presente estudo pretende verificar a liberação do fármaco-modelo o *N*-(4-hidroxifenil) etanamida, conhecido como paracetamol, incorporado às blendas. Este fármaco, devido a sua ampla utilização e baixo custo, possui características físicas e químicas bem definidas, e é comumente referenciado na literatura, o que irá possibilitar e facilitar a verificação do perfil de liberação deste na matriz polimérica.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Produzir e estudar blendas poliméricas obtidas a partir de Fécula de mandioca e Álcool Polivinílico - PVA para imobilização do *N*-(4-hidroxifenil) etanamida.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Produzir blendas poliméricas com diferentes proporções de amido/PVA;
- Selecionar a melhor proporção e desenvolvê-la em diferentes concentrações;
- Incorporar o *N*-(4-hidroxifenil) etanamida (paracetamol) como fármaco-modelo nas blendas;
- Determinar a taxa de absorção de água nos filmes e coeficiente de difusão;
- Determinar a transmissão dos vapores de água e taxa de permeabilidade aos vapores de água das blendas com e sem droga incorporada;
- Verificar a cinética de liberação do fármaco utilizado nas blendas;

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 POLÍMEROS

A palavra polímero origina-se do grego *poli* (muitos) e *mero* (unidade de repetição) (CANEVAROLO Jr., 2002). São macromoléculas caracterizadas por seu tamanho, estrutura química e interações intra e intermoleculares. Possuem unidades químicas ligadas por covalência, repetidas regularmente ao longo da cadeia. A quantidade de repetição do monômero indica o grau de polimerização (MANO; MENDES, 1999).

Segundo Canevarolo (2002), os polímeros podem ser divididos em três grandes classes: plásticos, borrachas e fibras. Os plásticos podem ainda ser classificados em termoplásticos e termofixos.

As borrachas são materiais macromoleculares que, à temperatura ambiente, exibem elasticidade em longa faixa. A fibra é um termo geral que designa um corpo flexível, cilíndrico e com pequena seção transversal (MANO, 1999).

Nos últimos 50 anos os polímeros provenientes do petróleo têm sido muito utilizados e este sucesso se deve a sua versatilidade, propriedades mecânicas e custo relativamente baixo, porém causam impacto ambiental como consequência da grande quantidade de resíduos lançados ao meio ambiente. Com o intuito de minimizar problemas ambientais e atender às exigências do mercado, muito se tem investido numa nova classe de polímeros, os biodegradáveis (PELLICANO et al, 2009).

Os polímeros biodegradáveis constituem um campo altamente emergente (CHANDRA, RUSTGI, 1998), são constituídos de materiais degradáveis, em que a degradação resulta primariamente da ação de microrganismos, tais como fungos, bactérias e algas de ocorrência natural, gerando dióxido de carbono, metano, componentes celulares além de outros produtos. Sua síntese envolve, geralmente, reações catalisadas por enzimas e reações de crescimento de cadeia a partir de monômeros ativados, que são formados dentro das células por processos metabólicos complexos (FRANCHETTI e MARCONATO, 2006).

Podem ser classificados como naturais ou químico-sintéticos. Os polímeros naturais são formados na natureza (CHANDRA, 1998). São principalmente

polissacarídeos e proteínas, que recebem denominação específica conforme sua fonte, vegetal ou animal (MANO, MENDES, 1999). A síntese destes materiais envolve processos metabólicos complexos, já que a mesma ocorre dentro das células (CHANDRA, 1998).

Os polímeros industriais ou químico-sintéticos mais importantes são componentes, base das formulações alimentícias, sendo todos de origem natural ou natural modificada: amido, pectina, agar, alginato de sódio, gelatina, e os polímeros oriundos da modificação química da celulose (MANO, MENDES, 1999).

Avérous (2004) propõem a seguinte classificação para os polímeros biodegradáveis, conforme mostra a figura 1.

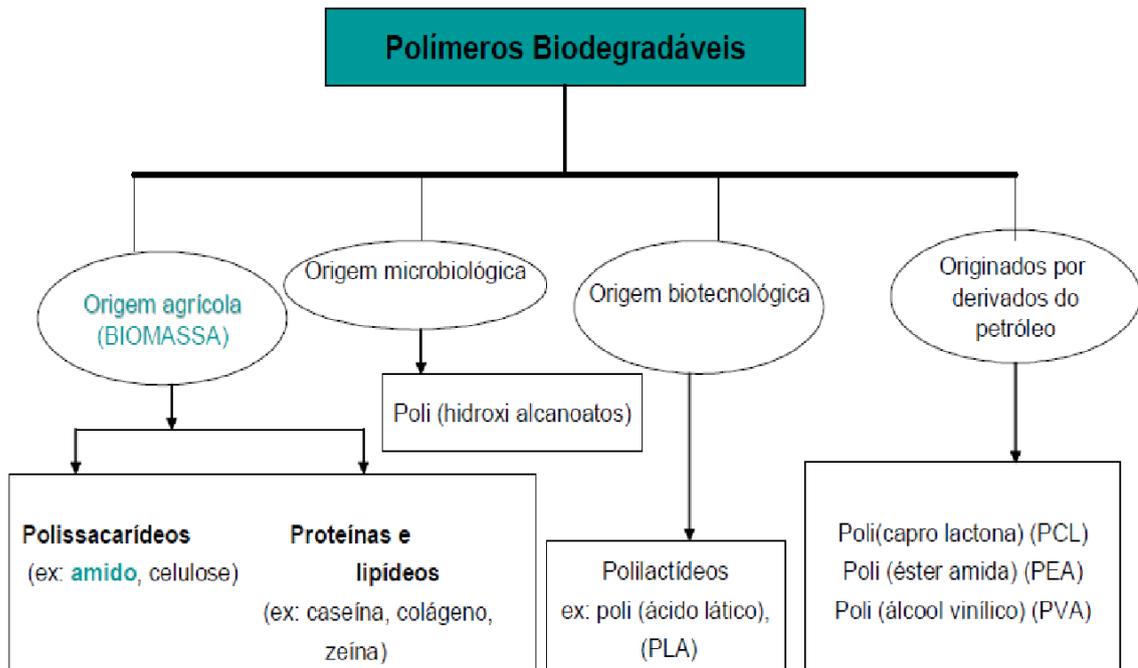


Figura 1 - Diversos tipos de Polímeros biodegradáveis segundo AVÉROUS, 2004.

Os polímeros biodegradáveis podem ser empregados em indústrias de embalagens, em setores agrícolas e de liberação de fármacos, já que estas aplicações não requerem uma alta resistência mecânica (MOHANTY, et al., 2002 apud TEIXEIRA, 2007). Atualmente, têm aplicação importante em embalagem de alimentos e sacolas plásticas, na agricultura, como mantas agrícolas e na área médica, como implantes reabsorvíveis e liberação controlada de fármacos (BASTIOLI, 2000).

A barreira para aceitação destes materiais, como substitutos para os tradicionais polímeros não biodegradáveis, é o desempenho mecânico limitado e o alto custo destes biopolímeros, sendo o último ocasionado pelo baixo volume de

produção e não pelo custo do material bruto. Uma exceção a essa limitação é o amido, pois este apresenta alta disponibilidade e renovabilidade (FALCONE, 2007).

### 3.2 FÉCULA DE MANDIOCA (AMIDO)

Fécula e amido são sinônimos. Entretanto, costuma-se chamar de amido à fração amilácea encontrada nos órgãos aéreos, tais como grãos e frutos, e de fécula, a encontrada nas raízes e tubérculos. Não existe diferença de composição química, mas sim na origem do produto (CEREDA *et al.*, 1994).

O Amido é o segundo polissacarídeo mais abundante. Pode ser encontrado em sementes, raízes e fibras de plantas. É a fonte de energia em termos de glicose, mais abundante para os humanos (FERREIRA; ROCHA, 2009). Juntamente com a celulose, constitui uma das maiores fontes de carboidratos (CORRADINI *et al.*, 2007).

É armazenado nas plantas na forma de grânulos e, as variações de tamanho, forma, associações e composição são dependentes de sua origem botânica. Os grânulos dos amidos de cereais são normalmente pequenos e poliédricos (milho e arroz), dos tubérculos são elípticos (batata) e das leguminosas, ovóides (lentilha). A figura 2 mostra imagens da morfologia de grânulos de diversos tipos de amido (CORRADINI *et al.*, 2007).

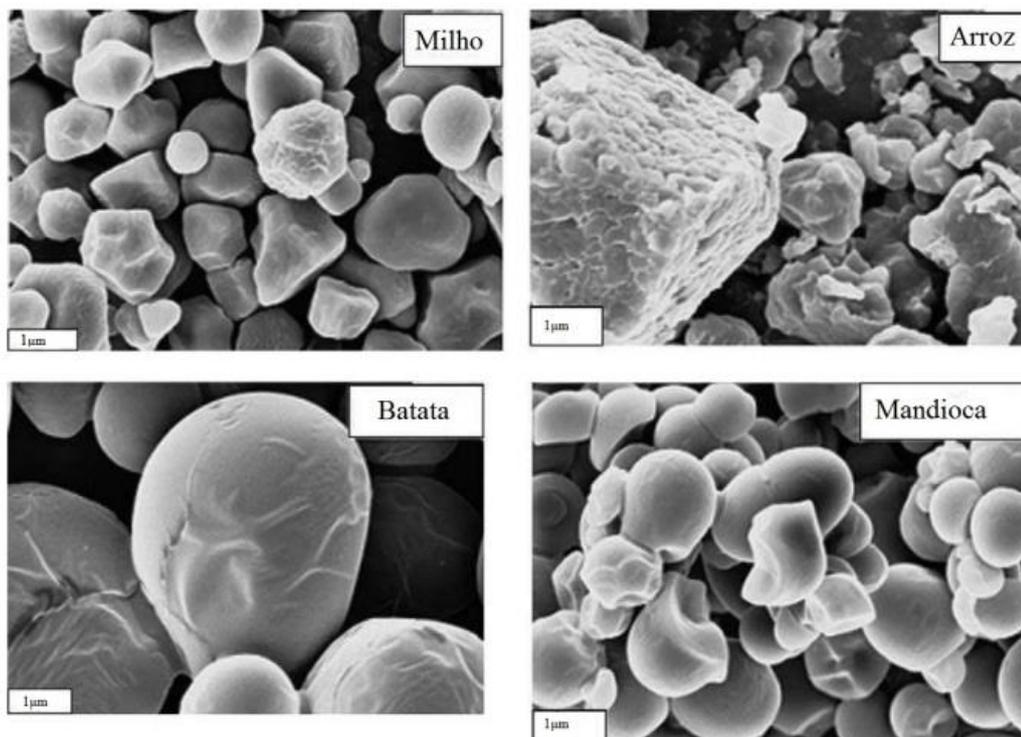


Figura 2 - Morfologia de diversos tipos de amido.

Fonte: Embrapa, 2007.

O amido é composto basicamente de dois polissacarídeos de D-glicose: amilose e amilopectina. A diferença entre estes dois polímeros está no encadeamento das unidades glicosídicas (FERREIRA; ROCHA, 2009).

A amilose é um polímero de cadeia linear e as ligações são do tipo  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4'). Na amilopectina há uma ramificação na hidroxila do carbono 6 (C6), com uma ligação  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6'). Porém, as ligações  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4') continuam no polímero, conforme ilustra a figura 3. A maioria dos seres vivos pode utilizar estes polissacarídeos como fonte energética, pois possuem enzimas  $\alpha$ -amilases na saliva e no intestino, que quebram a ligação  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4') entre as unidade de glicose (FERREIRA; ROCHA, 2009).

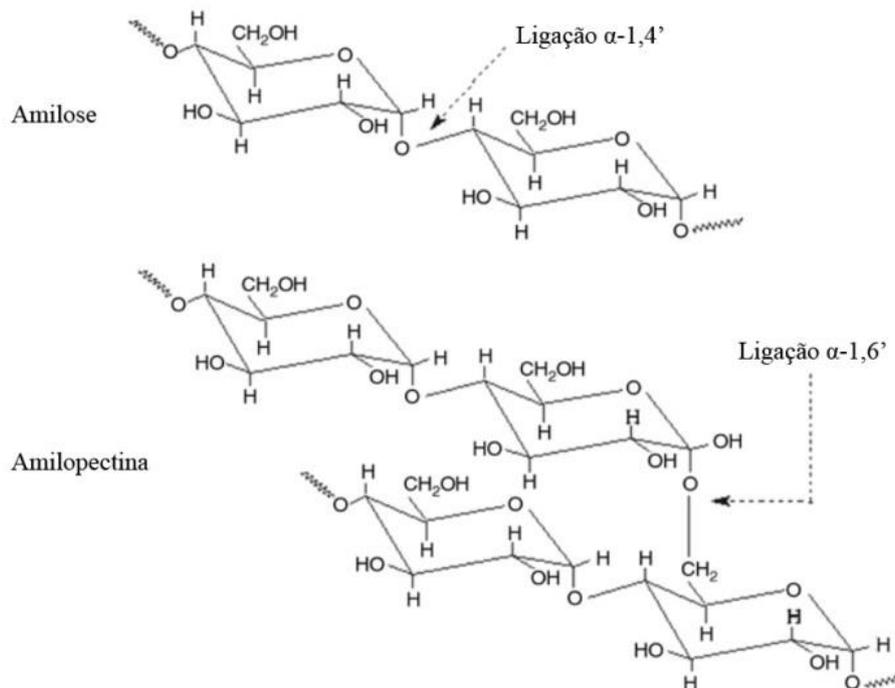


Figura 3 - Estrutura molecular do amido.  
Fonte: LU et al., 2009.

O amido possui diferentes proporções de amilose e amilopectina, dependendo da fonte de obtenção, variando de cerca de 10-20% de amilose e 80-90% de amilopectina (LU et al, 2009).

Além de hidrofílico, o amido é biodegradável em uma grande variedade de ambientes. Ele pode ser hidrolisado em glicose por microrganismos ou enzimas, e então metabolizado em dióxido de carbono e água (LU et al, 2009).

O amido é praticamente insolúvel em água fria apesar de sofrer certo grau de inchamento. Tal insolubilidade do grânulo é devida às fortes ligações de hidrogênio que mantêm as cadeias de amido unidas. Na presença de água e aquecimento, sendo a temperatura de aquecimento variando conforme a origem botânica do grão, a água é incorporada na estrutura do grânulo e componentes mais solúveis como a amilose, se dissociam e difundem-se para fora do grânulo. Este processo é conhecido como gelatinização, que tem como consequência a diminuição da afinidade do polímero pela água, que depois secos resulta em filmes estáveis e flexíveis (PENG, et al., 2007).

O amido pode ser obtido a partir de diversas fontes, como dito anteriormente. Entre os vários amidos disponíveis, o amido de milho com 70% de alta amilose tem sido muito utilizado em estudos visando obter formas farmacêuticas de liberação prolongada (ONOFRE et al., 2009)

### 3.3 ÁLCOOL POLIVINÍLICO

O álcool polivinílico (PVA) é um polímero biodegradável, cristalino e solúvel em água. É utilizado por sua flexibilidade e boa capacidade de formar filmes com excelentes propriedades mecânicas (SREEDHAR et al., 2005). Também é biodegradável sob condições adequadas (TAKASU et al., 1999).

Ele apresenta uma estrutura relativamente simples com um grupo hidroxila pendente, conforme a figura 4.

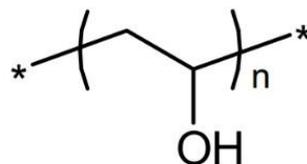


Figura 4 - Representação do monômero do polímero PVA. ]  
Fonte: NETO, 2010.

As propriedades do PVA são influenciadas pelo peso molecular e grau de hidrólise (BRANNIGAN et al., 2007). O peso molecular é expresso geralmente em termos da viscosidade da solução, e de acordo com os fabricantes, ao aumentar a

viscosidade, aumenta-se a resistência do filme. O grau de hidrólise é expresso em porcentagem de mols hidrolisados, e esta propriedade afeta a sensibilidade à água dos filmes, aumentando a resistência à água, com o aumento do grau de hidrólise, devido ao aumento das ligações de hidrogênio (GOMES, 2008).

O PVA é amplamente usado nas indústrias alimentícias, farmacêuticas e cosméticas, devido às suas propriedades de barreira contra umidade, oxigênio e outros agentes externos. É um excelente adesivo (SAXENA, 2004) altamente resistente a solventes, óleos e graxas; forma filmes claros, rígidos e com alta resistência à tração e à abrasão; atua como uma barreira ao oxigênio, sendo superior a qualquer outro polímero, porém, deve ser protegido da umidade, a qual aumenta a razão de transmissão de gases através dele (MARK, 1988).

Outra característica que o torna um polímero de bastante interesse, é o fato de que o PVA é um dos poucos polímeros sintéticos completamente biodegradáveis, fazendo suas aplicações se estenderem para o setor de liberação controlada de fármacos, graças a sua baixa toxicidade e biocompatibilidade (FARIA, et al., 2012).

### 3.4 BIOFILMES

Biofilmes são filmes de fina espessura preparados a partir de materiais biológicos, como polissacarídeos, proteínas, lipídios e derivados (GROSSO et al, 2002). Podem ser filmes comestíveis ou não e atuar como coberturas ou revestimentos de alimentos (SOBRAL, 2001).

Possuem várias aplicações com propriedades funcionais, agindo como barreira a elementos externos (migração de umidade, gordura e gases –  $O_2$ ,  $CO_2$ ), protegendo produtos comerciais e aumentando a sua vida de prateleira, além de oferecer uma integridade estrutural adicional aos alimentos, podendo reter compostos aromáticos e carregar aditivos alimentícios ou componentes com atividade antibacteriana ou antifúngica (GROSSO et al, 2002).

Os filmes obtidos a partir do amido são hidrofílicos (FORSSELL et al, 2002) e conhecidos por exibirem baixa permeabilidade ao vapor de água, ao oxigênio e ao  $CO_2$  (SOBRAL, 2000). Ainda, segundo Garcia; et al. (1998), filmes hidrofílicos e revestimentos possuem, sob certas condições de umidade relativa e temperatura, uma boa barreira ao  $O_2$  e ao  $CO_2$ , mas uma fraca barreira ao vapor de água, permitindo o movimento de vapor de água através do filme.

Segundo Mahmond e Savello (1992) e Cuq, et al. (1996), citados por Sobral (2000) a espessura influencia as propriedades dos biofilmes, embora não seja considerada em diversos estudos. O controle da espessura dos biofilmes é difícil, sobretudo nos processos de produção do tipo “*casting*”, devido a falta de homogeneidade durante o processo de secagem. .

A espessura é definida como a distância entre as duas superfícies principais do material. Conhecendo-se a espessura de um filme é possível obter informações sobre a resistência mecânica e as propriedades de barreira a gases e ao vapor de água do material. Por meio da determinação da espessura é possível avaliar a homogeneidade de um filme quanto a este parâmetro. Variações na espessura de um material acarretam problemas no seu desempenho mecânico e flutuações nas propriedades de barreiras (SILVA, 2011).

Existem várias estratégias para melhorar as propriedades dos filmes. A maioria dessas são modificações no pré-tratamento, onde as mudanças são feitas na solução filmogênica. Os métodos mais comuns são: a adição de plastificantes, a reticulação e o uso de blendas (GOMES, 2005). Este trabalho relata a produção de blendas poliméricas com a utilização de fécula de mandioca e álcool polivinílico.

#### 3.4.1 Blendas

Quando uma mistura física de dois ou mais polímeros é realizada, sem a formação de reação química intencional entre seus componentes, obtém-se uma mistura mecânica ou blenda polimérica (JACOB, 2006).

As blendas poliméricas podem apresentar várias vantagens em relação aos seus componentes puros (LIMA, 2006). A produção de blendas, formadas a partir de polímeros biodegradáveis, tem a finalidade de melhorar propriedades físicas, químicas e mecânicas, aumentar a taxa de biodegradação (ISHIAKU et al., 2002) e reduzir o custo de obtenção de um novo material, quando comparado com a síntese de um novo polímero (LIMA, 2006).

As blendas poliméricas, do ponto de vista do desenvolvimento e aplicações comerciais, representam um crescente segmento da tecnologia de polímeros. Desta forma, a escolha de um par polimérico para a constituição de uma blenda deve

obedecer aos critérios de custo, processabilidade e propriedades em questão (JACOB, 2006).

### 3.4.1.2 Blendas de Amido/PVA

As principais desvantagens de filmes à base de amido são as propriedades mecânicas particularmente pobres, geralmente devido à estrutura muito ramificada da amilopectina, juntamente com sua hidrofiliabilidade intrínseca, atribuindo aplicações somente a produtos que não requerem alta tensão e alongamento na ruptura (FOLLAIN et al, 2005).

Para superar esses inconvenientes e fazer produtos à base de amido comercialmente aceitáveis, diversos autores investigaram a influência da adição de longas cadeias de PVA em sistemas de amido, e assim mostraram uma boa compatibilidade entre esses dois polímeros (GOMES, 2008; LEE et al, 2007; FOLLAIN et al, 2005; IMAM et al, 2005; DAS et al, 2010; YUN et al, 2008).

Blendas com PVA são muito utilizadas com outros polímeros naturais pela habilidade de formar filmes, além de outras propriedades, como solubilidade em água, biodegradabilidade, propriedades de barreira ao oxigênio, resistência a solventes e óleos, inocuidade e não contaminação do meio ambiente (GOMES, 2008).

Tanto o amido, quanto o PVA, são polímeros polares. Na figura 5, observa-se o mecanismo da interação entre as moléculas de amido e o PVA proposto por Siddaramaiah e Somashekar (2004).

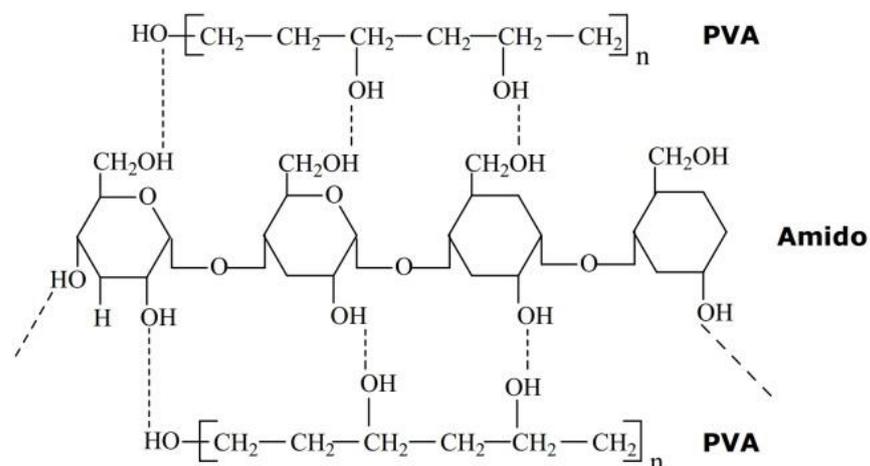


Figura 5 - Representação da formação de pontes de hidrogênio entre o amido e o álcool polivinílico na blenda.

Fonte: SIDDARAMAIAH; SOMASHEKAR, 2004.

### 3.5 FÁRMACO *N*-(4-HIDROXIFENIL) ETANAMIDA

O *N*-(4-hidroxifenil) etanamida, conhecido por paracetamol, também chamado pelos sinônimos: acetamida, *N*-(4-hidroxifenil), *N*-acetil-*p*-aminophenol, *p*-acetamidofenol ou acetaminofen (OLIVEIRA, et al., 2009), é um fármaco amplamente utilizado como analgésico e antipirético. Foi inicialmente utilizado na Medicina em 1893 por Von Mering, mas só se tornou popular a partir de 1949 quando foi reconhecido como principal metabólito da acetanilida e da fenacetina (PERONE, et al. 2005).

O nome químico do paracetamol pela IUPAC é *N*-(4-Hidroxifenil) etanamida sendo este, um pó branco cristalino, de fórmula molecular  $C_8H_9NO_2$ , inodoro, ligeiramente hidrossolúvel e com leve sabor amargo (KOROLKOVAS; BURCKHALTER, 1988). Sua estrutura está representada da figura 6.

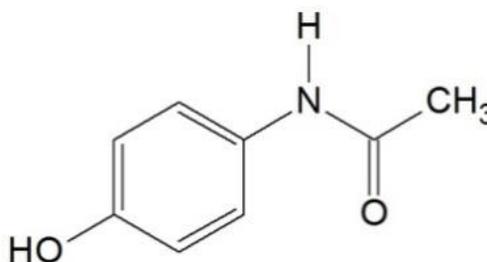


Figura 6 - Estrutura química do paracetamol. Fonte: Costa, 2009.

É um ácido orgânico fraco (COSTA; LOBO, 2009), com pKa entre 9,0 e 9,5, em solução aquosa saturada possui pH entre 5,3 e 6,5. É quimicamente estável a temperaturas inferiores a 45°C. À temperatura ambiente (25°C), uma parte de paracetamol é solubilizada em setenta partes de água, sendo que em água gelada essa relação se reduz, e em água quente é levemente aumentada (MOFFAT, et al., 1986).

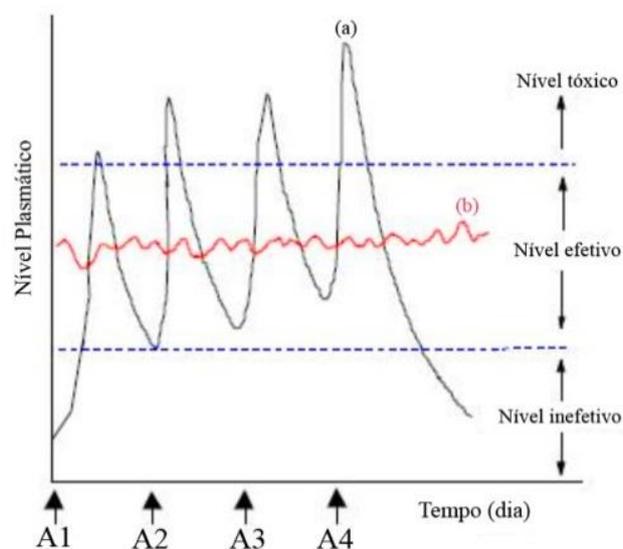
A Farmacopéia Brasileira (2004), Farmacopeia Americana (*The United States Pharmacopeia* – USP XXI, 1985) e a Associação dos Químicos Analíticos Oficiais (*Association of Official Analytical Chemists* – AOAC, 1984), recomendam como método para quantificação de Paracetamol a Espectrofotometria de Absorção Molecular na região do Ultravioleta (COSTA, 2009). Isso é possível, pois os elétrons do anel benzênico da molécula de Paracetamol, juntamente com os elétrons  $\pi$  dos grupos substituintes do mesmo, realizam uma transição eletrônica para orbitais

desocupados de maior energia potencial quando expostos à radiação ultravioleta (Adaptado de PAVIA et al, 2010).

### 3.6 SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACO

A administração de formas farmacêuticas de liberação convencional ou imediata resulta em variações consideráveis da concentração do fármaco no plasma sanguíneo (LIMA, 2006), que não contempla a faixa terapêutica, reduzindo o tempo de ação do medicamento, além da possibilidade de não haver colaboração do paciente em função das inúmeras doses a serem administradas ao longo do tratamento (RODRIGUES; SILVA, 2005).

O sistema de liberação mantém os níveis da droga no corpo humano no nível efetivo de atuação, entre o nível tóxico e de ineficiência, aumentando a eficiência do agente bioativo. A aplicação do agente é realizada diretamente no sítio de ação, produzindo altas concentrações localizadas, evitando efeitos colaterais sistêmicos, além de reduzir o número de vezes que é necessário administrar a droga, aumentando o conforto do paciente e a eficácia do tratamento (PEREIRA, 2010, p. 11; OGAWA; PLEPIS, 2002). O gráfico da figura 7 mostra a comparação entre a liberação convencional do fármaco no organismo e a administração controlada.



**Figura 7 - Comparação esquemática das variações de concentração de um fármaco administrado (a) por métodos convencionais e (b) sistema de liberação controlada, sendo A = administrações do fármaco. Fonte: LIMA, 2006.**

A ideia de liberação controlada de substâncias biologicamente ativas já é utilizada desde a década de 50 (OGAWA; PLEPIS, 2002), com o desenvolvimento de materiais de natureza lipídica, inorgânica, e polimérica como suportes de SLC (Sistema de Liberação Controlada). Destes, os materiais poliméricos são, sem dúvida, os mais investigados (COIMBRA, 2010).

Um dos métodos mais simples de obter um sistema de liberação controlada de um agente ativo é misturá-lo fisicamente com um agente polimérico. Devido a essa imobilização ou incorporação do fármaco no polímero, sua disponibilidade para o sistema biológico diminui em relação ao seu estado livre. Para que ocorra liberação desse fármaco é necessário que o polímero ou o fármaco se dissolvam, ou que o princípio ativo possa difundir através da matriz. Em ambos os casos, a liberação do fármaco para o meio externo ocorre num período de tempo maior quando comparado ao uso do fármaco livre (LIMA, 2006).

Polímeros sintéticos ou naturais, possuem grandes aplicações em SLC. Para tanto, é necessário que estes e os seus produtos de degradação não sejam tóxicos, além de apresentarem uma boa biocompatibilidade, pelo menos nos tecidos com que vão ter contato direto (COIMBRA, 2010).

Devido à sua semelhança com a matriz extracelular nas propriedades do corpo humano, os polímeros de origem natural, com foco especial em polissacarídeos e proteínas são bastante estudados em aplicações biológicas de sistemas de liberação controlada (MANSOUR et al, 2010).

### 3.7 ESTUDO FÍSICO–QUÍMICO DOS FILMES

#### 3.7.1 Taxa de absorção de vapores de água

Uma das maiores limitações na aplicação dos materiais preparados a partir do amido é a sua tendência natural a absorver água, o que limita seu uso (JACOB, 2006), pois a água pode interferir nas propriedades mecânicas e promover instabilidade dimensional dos filmes. Os filmes elaborados a partir de polissacarídeos ou proteínas não possuem boas propriedades mecânicas, porém

são sensíveis a umidade e apresentam coeficiente de permeabilidade ao vapor d'água (GUILBERT; BIQUET, 1989).

A elevada taxa de transmissão de vapores de água em biofilmes representa uma das principais desvantagens quando a aplicação é externa (MARQUES, 2005), por essa razão utiliza-se adição de polímeros hidrofóbicos na composição do filme.

A taxa de absorção dos vapores de água através do filme é determinada através da equação 1, Onde  $M_t$  é a massa de água absorvida pelo filme,  $M_\infty$  é a massa de água máxima (até massa constante) absorvida,  $t$  é o tempo,  $k$  é a constante de absorção característica do sistema, e  $n$  é o expoente que caracteriza o mecanismo cinético de absorção.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = (k)t^n \quad 1)$$

Segundo Corradini et al., 2008, além da taxa de absorção é possível avaliar a água absorvida (AA) pelo filme, basta utilizar a equação 2, onde  $M_o$  é a massa dos filmes secos.

$$AA (\%) = \frac{(M_t - M_o)}{M_o} \cdot 100 \quad 2)$$

### 3.7.2 Coeficiente de Difusão

A difusão é a migração das moléculas neutras e dos íons na ausência de um campo elétrico aplicado. Devido à formação de uma força termodinâmica causada por um gradiente de concentração, as moléculas e íons migram de um local mais concentrado para um de menor concentração. Essa força representa a tendência espontânea das moléculas se dispersarem devido à Segunda Lei da Termodinâmica e de tentarem atingir a configuração de entropia máxima (ATKINS; DE PAULA, 2006).

O coeficiente de difusão  $D$  corresponde à capacidade de uma substância (como por exemplo, água) se difundir pelo material, sendo esta capacidade dependente das propriedades como transições vítreas e do grau de cristalinidade, pois estas afetam o volume livre do material e, portanto, a mobilidade molecular (MATHEW; DUFRESNE 2002 apud JACOB, 2006).

Em polímeros, a difusão ocorre entre as cadeias poliméricas e esta será mais rápida quanto menor for a espécie que se difunde pelo polímero, ou quanto maiores forem os espaços entre as cadeias (VERGNAUD, 1991).

Há casos em que a lei de Fick não descreve perfeitamente a difusão de algumas substâncias em polímeros. Isso é verificado especialmente quando a substância penetrante provoca um grande aumento de volume, resultando em mudanças na configuração do polímero. À medida que o solvente penetra na matriz polimérica, a mesma passa de um estado configuracional emaranhado para um estado onde as cadeias se dispõem na forma helicoidal, característico de polímeros em soluções mais diluídas. Esse processo é controlado pela cinética de relaxamento das cadeias poliméricas e não pela lei de Fick (COELHO, 2007).

Quando a difusão do solvente para o interior da matriz ocorrer por relaxamento das cadeias que compõem a rede, chama-se de comportamento não-Fickiano. Em adição, o transporte mássico é chamado de anômalo quando o processo de difusão é governado, ao mesmo tempo pela difusão e pela relaxação das cadeias do filme polimérico (MATTOSO et al, 2009).

De acordo com o valor do expoente  $n$ , encontrado na equação 1, pode-se caracterizar a difusão no sistema como difusão Fickiana ( $n=0,5$ ), difusão não-Fickiana ( $n=1,0$ ) e difusão anômala ( $0,5 < n < 1,0$ ) (MARQUES, 2005, p. 85).

### 3.7.2.1 Determinação do Coeficiente de Difusão $M_t - M_0 / M_\infty$

A determinação da difusão de uma determinada massa de água em uma área ( $L$ ) em função do tempo  $t$  pode ser determinada através da equação 5, onde  $D$  é o coeficiente de difusão (MARQUES, 2005). Esta equação é uma equação simplificada proposta por Vergnaud, somente válida para valores de  $(M_t - M_0)/M_\infty \leq 0,5$ , com erro de 0,1% (VERGNAUD, 1991).

$$\frac{M_t - M_0}{M_\infty} = \frac{2}{L} \left( \sqrt{\frac{D}{\pi}} \right) \sqrt{t} \quad (5)$$

Um gráfico de  $(M_t - M_0)/M_\infty$  em função de  $\sqrt{t}$  é construído para os diversos dados obtidos em função de  $t$  (sempre utilizando os valores de  $(M_t - M_0)/M_\infty \leq 0,5$ ). O coeficiente de difusão é calculado a partir do coeficiente angular ( $\alpha$ ) da reta obtida nesse gráfico – equação 6. (MARQUES, 2005; JACOB, 2006)

$$D = \frac{\alpha^2 \pi}{4} \quad (6)$$

### 3.7.3 Estudo Cinético de Liberação da Droga

O fármaco, ao ser administrado, deve ser liberado no organismo sob influência do meio biológico de aplicação, sendo assim o estudo da cinética de liberação do mesmo é constituído pelo conjunto de fenômenos compreendidos entre a administração do medicamento e a absorção propriamente dita, pois estes determinam a intensidade e a velocidade com que ocorre a entrada da substância ativa no organismo (BARCELLOS, 2010).

Através da equação 7 pode ser determinada a absorbância, em um espectrofotômetro no comprimento de onda de 243 nm,

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot c \quad (7)$$

onde  $A$  é a absorbância;  $\varepsilon$  é a absorvidade molar do paracetamol;  $b$  é a distância atravessada pelo feixe de luz; e  $c$  é a concentração do analito, desta forma a quantificação de paracetamol liberada pela blenda quando em contato com a solução tampão é calculada a partir dos limites inferior e superior de absorção obtidos experimentalmente.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 PREPARO DAS SOLUÇÕES

#### 4.1.1 Solução Tampão Fosfato pH 7,4

A solução tamponada pH 7,4 foi adaptada de Lima (2006), sendo preparada com a adição de 0,4g de NaCl, 0,1g de KCl, 0,72 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e 0,12g de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  em 500 mL de água deionizada.

### 4.2 PREPARAÇÃO DAS BLENDS DE AMIDO E ÁLCOOL POLI VINÍLICO

#### 4.2.1 Análise preliminar da proporção Amido/PVA

As blends foram preparadas seguindo metodologia descrita por Lima (2006) e Marques (2005) com algumas adaptações.

Os filmes foram preparados em água destilada, nas concentrações de 2%, 3% e 4% de amido/PVA. A quantidade de amido/PVA utilizada em cada concentração foi respectivamente 0/100; 20/80; 40/60; 50/50; 60/40; 80/20 e 100/0. A tabela 1 mostra a massa utilizada para cada concentração.

**Tabela 1 - Quantidades de amido e PVA utilizadas na produção dos filmes nas concentrações de 2%, 3% e 4%.**

Concentração 2%		Concentração 3%		Concentração 4%	
Amido (g)	PVA (g)	Amido (g)	PVA (g)	Amido (g)	PVA (g)
2,0	0,0	3,0	0,0	4,0	0,0
1,6	0,4	2,4	0,6	3,2	0,8
1,2	0,8	1,8	1,2	2,4	1,6
1,0	1,0	1,5	1,5	2,0	2,0
0,8	1,2	1,2	1,8	1,6	2,4
0,4	1,6	0,6	2,4	0,8	3,2



Para o preparo das blendas, dissolveu-se as massas separadamente em 50 mL de água destilada e aqueceu-se até 90°C por 1 hora. Em seguida misturou-se o volume de solução de amido no PVA, agitou-se durante aproximadamente 1 hora, para tornar a blenda mais homogeneia possível. As mesmas foram vertidas em placas e levadas para capela de exaustão, onde permaneceram por 48 horas para que toda água fosse evaporada e o filme fosse efetivamente produzido. Essa foi uma análise preliminar com o intuito de avaliar qual concentração era ideal para proceder os estudos.

Devido ao grande número de blendas produzidas, fez-se necessário escolher a melhor proporção Amido/PVA em que a blenda apresentaria características como; melhor homogeneidade e facilidade de retirada das placas sem que as mesmas se quebrassem. Sendo assim, observou-se que a terceira proporção, destacada na tabela 1, foi a que apresentou melhor característica para as concentrações de amido 2%, 3% e 4%.

#### 4.2.2 Preparação e Incorporação do Fármaco nas Blendas

As blendas foram preparadas seguindo metodologia descrita por Lima (2006) e Marques (2005) com algumas adaptações já descritas no tópico 4.2.1.

Incorporou-se o fármaco em pó na blenda, quando a mesma estava a uma temperatura de 30°C, com uma concentração de 5 mg/mL em relação ao volume final de solução da blenda (100 mL). Manteve-se sob agitação constante durante aproximadamente 1 hora. Em seguida 50 mL da solução foi vertida em placas e levada para secagem em capela de exaustão. Na figura 8 é possível observar como foi feita a dissolução do amido e do PVA para produção da blenda e a Tabela 2 resume as proporções de Amido/PVA utilizados na presença e ausência de paracetamol.

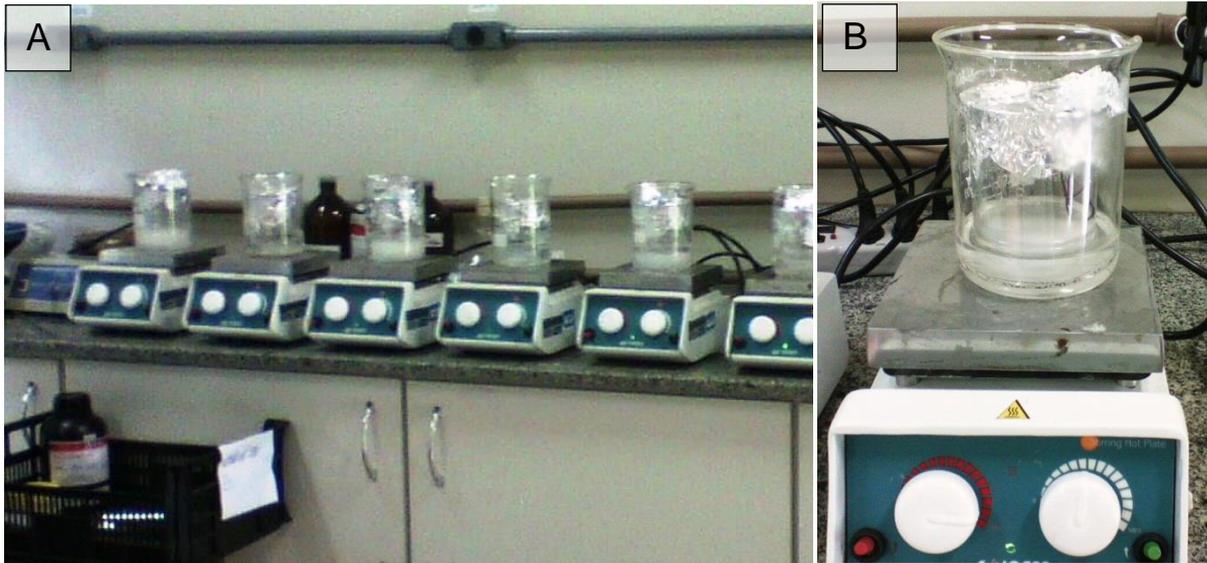


Figura 8 - (A) Dissolução de Amido e PVA em constante agitação e temperatura. (B) Blenda de Amido/PVA com Fármaco modelo – Paracetamol.

Tabela 2 - Composição das Blendas de Amido/PVA com incorporação do Paracetamol.

Concentração	Paracetamol	Proporção 60 % amido e 40 % PVA	
		Amido (g)	PVA (g)
2%	Não	1,2	0,8
3%	Não	1,8	1,2
4%	Não	2,4	1,6
2%	Sim	1,2	0,8
3%	Sim	1,8	1,2
4%	Sim	2,4	1,6

#### 4.2.3 Espessura das blendas

Após a retirada dos filmes das placas, a espessura dos mesmos foi medida com a utilização de um micrômetro da marca *Insize IP65 Eletronic Outside micrometer*, com uma resolução de 0,001 mm. A figura 9 mostra as placas e as diferentes áreas para medida da espessura do filme, sendo que as medidas foram feitas em triplicata.



Figura 9 - Regiões de medida da espessura dos filmes.

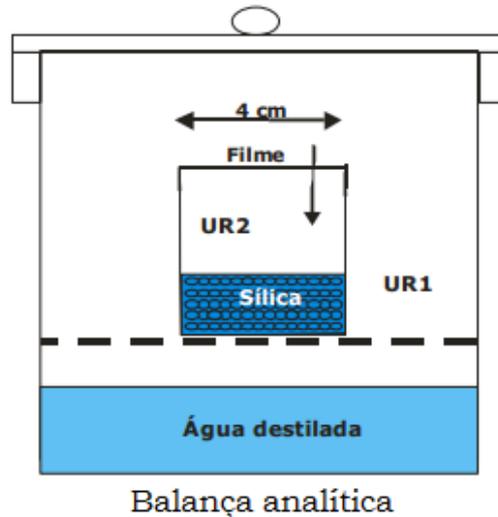
Segundo Lima (2006) os filmes devem possuir uma espessura suficientemente fina para que a difusão molecular seja considerada exclusivamente unidimensional.

#### 4.3 TESTE DE PERMEABILIDADE A VAPORES DE ÁGUA

O teste de permeabilidade a vapores de água foi determinado gravimetricamente, segundo a metodologia descrita por Martin-Polo (1992 apud MARQUES, 2005).

A área da blenda utilizada para realização deste teste foi de  $4 \text{ cm}^2$ . Os filmes foram cortados e secos em estufa. Aqueles que possuíam o paracetamol incorporado, foram secos a uma temperatura de  $35^\circ\text{C}$  pois temperatura elevadas podem prejudicar a estrutura do paracetamol e as blendas sem paracetamol a uma temperatura de  $75^\circ\text{C}$ , ambos por um tempo de aproximadamente 12 horas.

Em seguida a blenda seca foi acoplada a um sistema vedado que continha em seu interior sílica também seca (UR 0%). Posteriormente este sistema foi levado a uma balança analítica previamente ambientada com água destilada UR 100%. A massa foi medida a cada 2 minutos.



**Figura 10 - Representação do sistema utilizado na determinação de permeabilidade ao vapor de água.**

Fonte: Gomes, 2008.

Com os valores obtidos pode-se calcular a transmissão de vapores de água (TVA) utilizando a equação 8, onde  $\frac{\Delta W}{\Delta t}$  é a quantidade de umidade absorvida pela sílica em função do tempo, em (g.s<sup>-1</sup>) de transferência e A é a área (m<sup>2</sup>) da blenda.

$$TVA = \frac{\Delta W}{\Delta t \cdot A} \quad (8)$$

A taxa de permeabilidade a vapores de água (TPVA) pode ser calculada segundo a Equação 9, na qual l é a espessura do filme (em metros), e p1 e p2 são as pressões de vapor da água no lado superior e inferior do filme dadas em Pascal (MARQUES, 2005). Os valores referentes a p1 e p2 variaram com a temperatura no dia da análise de cada amostra.

$$TPVA = \frac{(TVA) \cdot l}{(p1 - p2)} \quad (9)$$

#### 4.4 TAXA DE ABSORÇÃO DE ÁGUA E COEFICIENTE DE DIFUSÃO

As análises da taxa de absorção de água e determinação do coeficiente de difusão do material foram adaptadas das metodologias utilizadas por Marques (2005) e Lima (2006), com algumas modificações. Os estudos foram aplicados para as blendas com e sem paracetamol.

Os filmes foram cortados com uma área de  $4 \text{ cm}^2$ , e secos em estufa. Aqueles que possuíam o paracetamol incorporado, foram secos a uma temperatura de  $35^\circ\text{C}$  e as blendas sem paracetamol a uma temperatura de  $75^\circ\text{C}$ , ambos por um tempo de aproximadamente 12 horas.

Posteriormente foram levados para um dessecador, contendo em seu interior sílica gel como um agente dessecante, onde permaneceram por 6 horas, e após foi medida a massa de filme seco ( $M_0$ ). O mesmo foi levado para a balança analítica, previamente ambientada com água destilada por 12 horas. Em intervalos de tempo de 2 minutos o filme teve sua massa mensurada ( $M_t$ ) até massa constante ( $M_\infty$ ). Deve-se levar em consideração que a massa constante  $M_\infty$  é considerada aquela que permaneceu estabilizada por pelo menos 6 minutos seguidos, já que devido a característica hidrofílica da blenda a mesma tende absorver água por vários dias, até ter sua massa totalmente constate.

A figura 11 mostra o esquema montado dentro da balança analítica para determinação da taxa de absorção de água e coeficiente de difusão, este obtido através da equação 5, descrita no item 5.4. As equações (1) e (2) descritas no item 3.7.1 foram utilizadas para calcular a absorção de água.



Figura 11 - Balança analítica saturada com água destilada para análise da taxa de Absorção de água e coeficiente de difusão.

#### 4.5 ESTUDO CINÉTICO DE LIBERAÇÃO DO FÁRMACO

O estudo da cinética de liberação da droga foi realizado conforme a metodologia descrita por Lima, 2006.

Os filmes com paracetamol foram cortados com uma área de  $2 \text{ cm}^2$ , levados a uma estufa e secos a  $35 \text{ }^\circ\text{C}$  por aproximadamente 12 horas. Foram colocados em recipientes de vidros vedados, juntamente com 100 mL de solução tampão, pH 7,4, os quais foram agitados em banho termostatizado,  $20 \text{ }^\circ\text{C}$  e agitação.

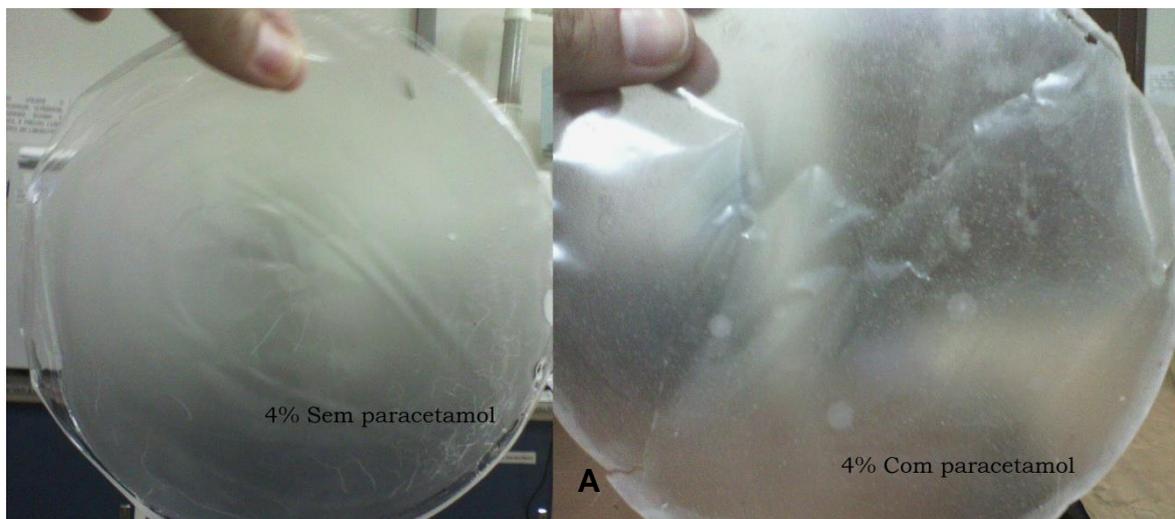
A cada 1 minuto foi retirado uma alíquota de 5 mL da solução dos recipientes e adicionado mesmo volume de solução tampão pH 7,4. As alíquotas retiradas foram levadas ao espectrofotômetro para encontrar a absorbância a partir da equação 7, referente a *lei de Lambert-Beer*, foi possível calcular a concentração do fármaco liberado pela matriz polimérica.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 BLENDA AMIDO/PVA

Através do teste preliminar como descreve a metodologia no item 4.2 deste trabalho, observou-se que a proporção amido/PVA 60/40, para as três concentrações de amido (2%, 3% e 4%), foi a que apresentou aparência mais homogênea. Os filmes produzidos não apresentaram formação de bolhas de ar ou superfície irregular, além de não ter ficado quebradiço, facilitando destacá-lo da placa. Os filmes com proporção de amido superior a 60% romperam com mais facilidade. Já os filmes com quantidade de amido inferior a 40% não apresentaram homogeneidade entre o amido e o PVA. Na produção dos filmes com a incorporação do paracetamol, utilizou-se as proporções em massa de amido/PVA (60/40), para as três concentrações de amido como descrito acima.

Em seu trabalho com produção de blenda polimérica, Lima (2006) utilizou um tempo de agitação de 24 horas. Devido à quantidade de amostras, o curto tempo para produção e análise das mesmas, o tempo de agitação neste trabalho foi menor, porém suficiente para que o paracetamol incorporado na matriz ficasse com distribuição homogênea, como mostra a Figura 12 (a) tempo de agitação de 1 hora após incorporação do fármaco e na Figura 12 (b) com um tempo de agitação de 30 minutos após incorporação, neste por sua vez notou-se que o paracetamol não ficou homogêneo, ficando na superfície da blenda.



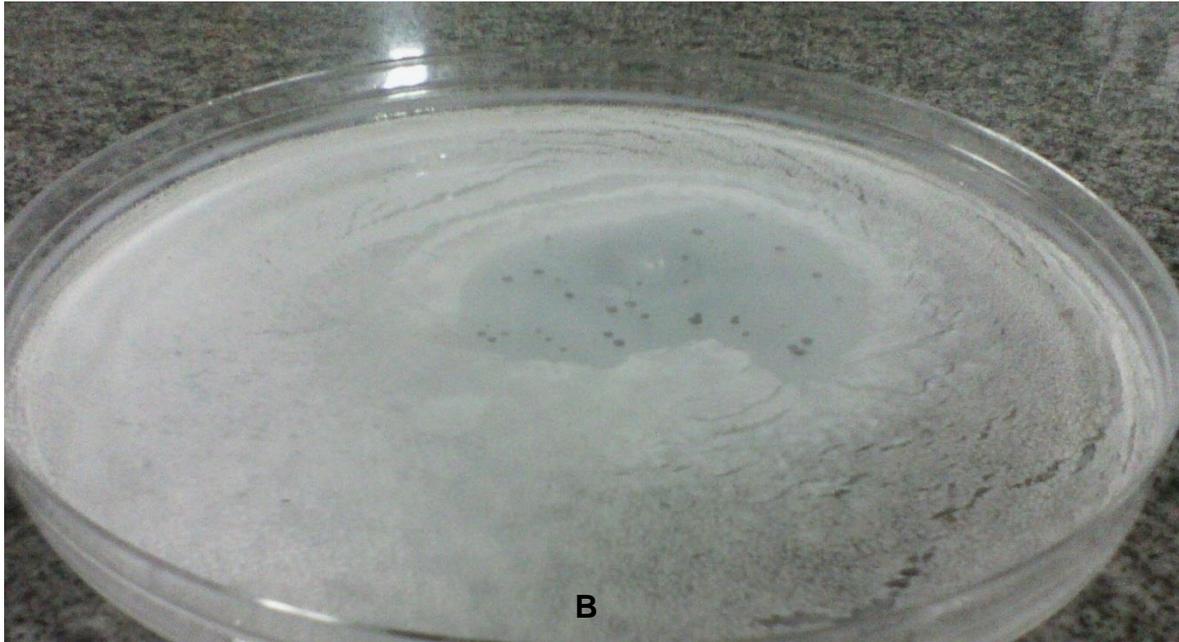


Figura 12- (A) Blendas de concentração 4% sem paracetamol e com o paracetamol incorporado por 1 hora de agitação (B) Blenda amido/PVA com paracetamol incorporado por 30 minutos de agitação.

### 5.1.1 Espessura das Blendas

A Tabela 3 apresenta a média dos resultados da espessura de três regiões do filme, representados na figura 9. As amostras, para realização dos ensaios, foram tiradas da região 1 do filme.

**Tabela 3 - Espessura dos filmes com paracetamol e sem paracetamol nas regiões demonstradas na figura 9.**

Concentração da blenda	Região 1		Região 2		Região 3	
	Com/ Sem fármaco					
2%	0,192 / 0,102	0,134 / 0,065	0,085 / 0,030			
3%	0,166 / 0,113	0,125 / 0,070	0,065 / 0,033			
4%	0,125 / 0,115	0,105 / 0,092	0,066 / 0,035			

Observa-se que na região 1, as bordas da placa, apresentaram maior espessura, devido a irregularidade da mesma, pois é onde fica a maior quantidade de solução filmogênica.

Nota-se também que as blendas com o fármaco incorporado possuem uma espessura maior que a blenda sem o fármaco, isso ocorre devido a maior quantidade de sólidos incorporado na matriz polimérica.

A diminuição da espessura em função da concentração deve-se a distância de separação entre as partículas que as constituem. Segundo Ortega, et al., (1999) em uma suspensão, admite-se que uma parcela da água presente, seja utilizada para recobrir a superfície das partículas e ocupar os interstícios entre elas, e a parcela restante fica disponível para promover a separação entre as partículas. Assim, tal separação causa o aumento da espessura nas blendas de menor concentração.

Ainda, segundo Sobral (1999), nos processos de produção do tipo *casting*, onde ocorre à secagem por evaporação de solvente, o controle da espessura dos filmes se torna mais difícil quando se trabalha com solução filmogênica viscosa, devido à dificuldade de espalhar esse material.

## 5.2 PERMEABILIDADE

### 5.2.1 Permeabilidade aos vapores de água para as blendas amido/PVA

Primeiramente o teste foi feito com as blendas sem a incorporação do (4-hidroxifenil)etanamida (paracetamol), com uma espessura que variou com a concentração de amido/PVA das amostras da região 1 representados na tabela 3 do item 5.1.1 deste trabalho e uma área de 4 cm<sup>2</sup>.

Os resultados obtidos no laboratório foram utilizados para plotar o gráfico da Figura 13, que mostra as curvas que representam o ganho de água em função do tempo de análise, para as três concentrações analisadas.

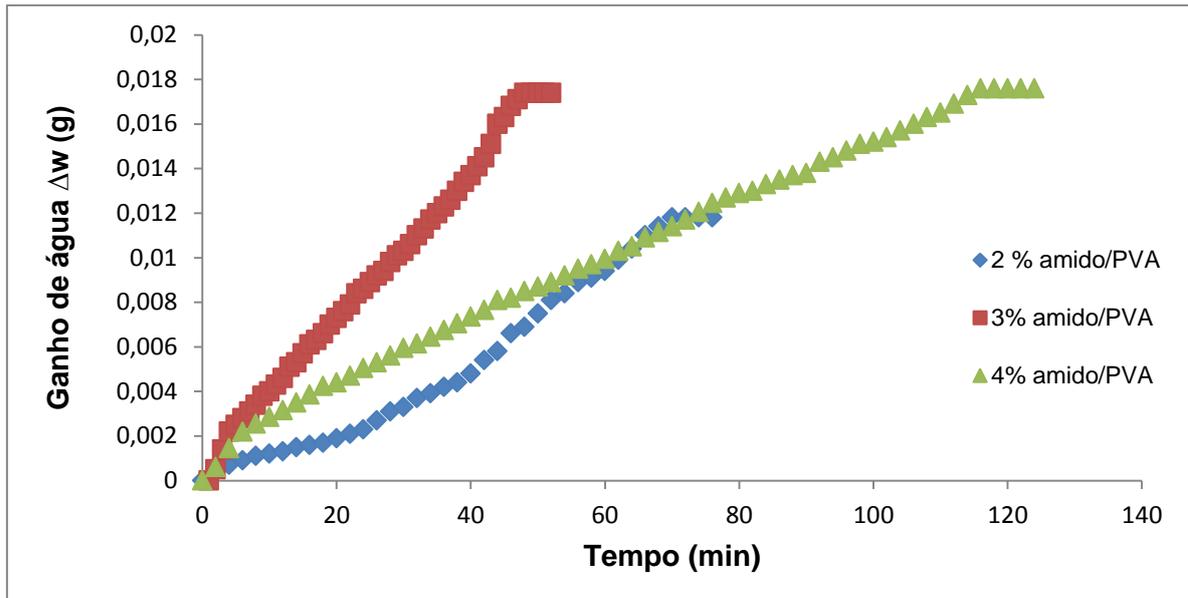
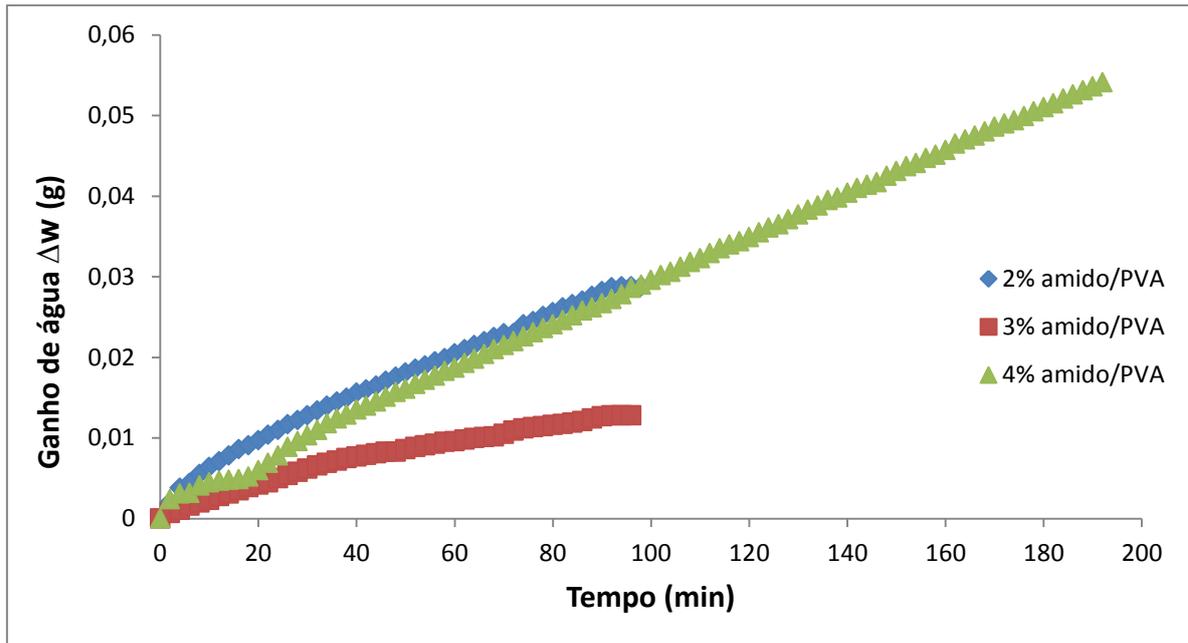


Figura 13 - Ganho de água da sílica em teste de permeabilidade para filmes sem incorporação do fármaco.

A amostra com concentração 2% de amido ganhou água por 50 minutos apresentando uma cinética mais lenta que as outras amostras. Contudo, a amostra 3% ganhou massa de água por 98 minutos e maior a cada 2 minutos, quando comparado com a amostra de concentração 4% que ganhou massa por 80 minutos. Acredita-se que o aumento da absorção de água, para as maiores concentrações de amido/PVA esta relacionado com o aumento das porções hidrofílicas da blenda, consequentemente aumentando a capacidade de absorção de água.

As curvas de maior concentração de amido (3% e 4%) mostraram-se mais lineares, com uma boa adequação à linha de tendência, com um valor respectivo de  $R^2$  igual a 0,9954 e 0,9945. A amostra com menor concentração (2%) apresentou um  $R^2$  igual a 0,9718, devido a dispersão dos pontos experimentais.

A Figura 14 apresenta o gráfico do ganho de água em função do tempo para as blendas com incorporação do fármaco.



**Figura 14 - Absorção de água pela sílica em função do tempo para as blendas com incorporação do fármaco.**

Os filmes de concentração 2% e 3% absorveram água por 98 minutos enquanto o de concentração 4% levou aproximadamente o dobro de tempo, 192 minutos. As curvas de ganho de água em função do tempo para as blendas mostraram-se lineares e com um  $R^2$  de 0,9878 para a amostra 2%, de 0,9695 para a amostra de 3% e de 0,9991 para a amostra 4%.

Ao incorporar o fármaco na matriz polimérica pode-se notar uma diminuição na absorção de água para todas as amostras quando comparado com as amostras sem a droga incorporada. Segundo Moffat et al (1989), já citado anteriormente, uma parte do paracetamol é solubilizada em setenta partes de água a temperatura ambiente. Assim, nota-se que a baixa solubilidade do mesmo, justifica a diminuição da cinética de absorção para as blendas com o fármaco quando comparadas com as que não tinham o fármaco incorporado.

A partir dos resultados obtidos neste experimento pode-se ainda, calcular a Transmissão de vapores de água (TVA) e a Taxa de permeabilidade a vapores de água (TPVA) das blendas, com o auxílio das equações 7 e 8 e estão apresentados na Tabela 4.

**Tabela 4 - Resultados do teste de permeabilidade em blendas com e sem fármaco imobilizado.**

---

**Resultados de espessura, coeficiente de correlação, TVA e TPVA, obtidos nos**

---

testes de permeabilidade em filmes 60/40 (%m/m) amido/PVA								
%	Amostras sem paracetamol				Amostras com paracetamol			
	L (mm)	R <sup>2</sup>	TVA (g.m <sup>-2</sup> .s <sup>-1</sup> )	TPVA (g.m <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> .Pa <sup>-1</sup> )	L (mm)	R <sup>2</sup>	TVA (g.m <sup>-2</sup> .s <sup>-1</sup> )	TPVA (g.m <sup>-1</sup> .s <sup>-1</sup> .Pa <sup>-1</sup> )
2	0,0192	0,9647	1,25 x10 <sup>-2</sup>	2,40x10 <sup>-10</sup>	0,0112	0,9878	7,02 x10 <sup>-3</sup>	7,89x10 <sup>-11</sup>
3	0,0166	0,9954	5,79x10 <sup>-3</sup>	9,64x10 <sup>-11</sup>	0,0113	0,9695	7,40 x10 <sup>-3</sup>	8,39x10 <sup>-11</sup>
4	0,0125	0,9954	1,17 x10 <sup>-2</sup>	1,46x10 <sup>-10</sup>	0,0115	0,9991	6,32 x10 <sup>-3</sup>	7,29x10 <sup>-11</sup>

Comparando os resultados obtidos para as diferentes concentrações de amido/PVA nas blendas com e sem a incorporação do fármaco, observa-se que não houve uma grande variação nos resultados da TVA e da TPVA entre as blendas com o (4-hidroxifenil)etanamida incorporado, ficando todos com a mesma ordem exponencial.

As amostras sem o fármaco incorporado mostraram um valor médio de permeabilidade, duas vezes maior quando comparado com as blendas com o fármaco. Uma possibilidade para esse comportamento é a baixa solubilidade do paracetamol, pois segundo Farias *et. al* (1999) a solubilidade dos componentes tem ligação direta com os componentes estruturais do filme e interferirá na propriedade de barreira ao vapor de água nos mesmos. Ainda Sobral *et. al* (1999) diz que a espessura de um filme está diretamente relacionada com a permeabilidade, sendo que quanto maior a espessura maior será a permeabilidade. Assim nota-se que nos filmes a permeabilidade é maior na concentração 2% que é onde tem maior espessura.

Segundo Garcia *et. al* (1989), a barreira ao vapor de água é alta quando a taxa de transmissão de vapores de água for menor que  $9,26 \times 10^{-5} \text{ g.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$ . Desta forma os valores encontrados tanto para as blendas com paracetamol quanto para as blendas sem paracetamol não é alta, quando comparada com esse valor.

### 5.3 TAXA DE ABSORÇÃO DE ÁGUA PARA BLENDA COM E SEM INCORPORAÇÃO DA DROGA

### 5.3.1 Taxa de absorção de água para blendas sem paracetamol

As análises de taxa de absorção de água foram realizadas segundo a metodologia descrita no item 4.3 deste trabalho.

O teste foi feito para as três concentrações da blenda sem o N-(4-hidroxifenil) etanamida incorporado. Os resultados encontrados foram utilizados para plotar o gráfico da cinética de absorção de água pela blenda, fazendo-se a razão entre  $M_t$  (massa do filme mais água absorvida no decorrer do tempo) e  $M_\infty$  (massa do filme mais massa de água constante absorvida), *versus* o tempo, representado no gráfico da figura 15.

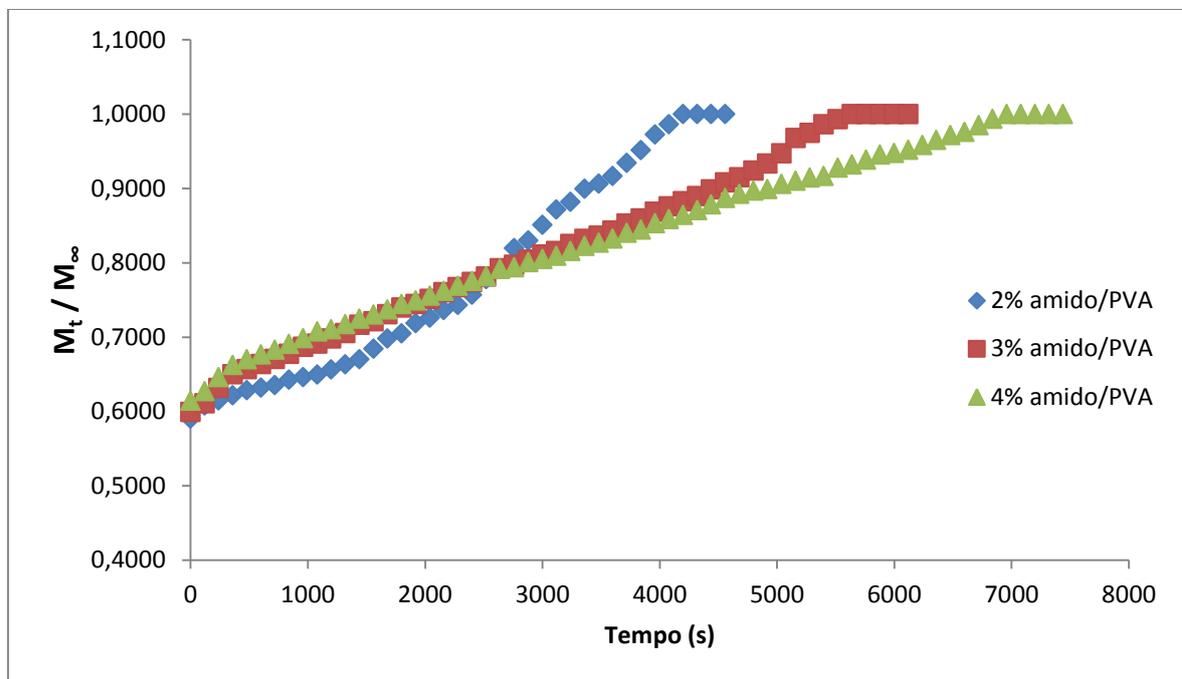
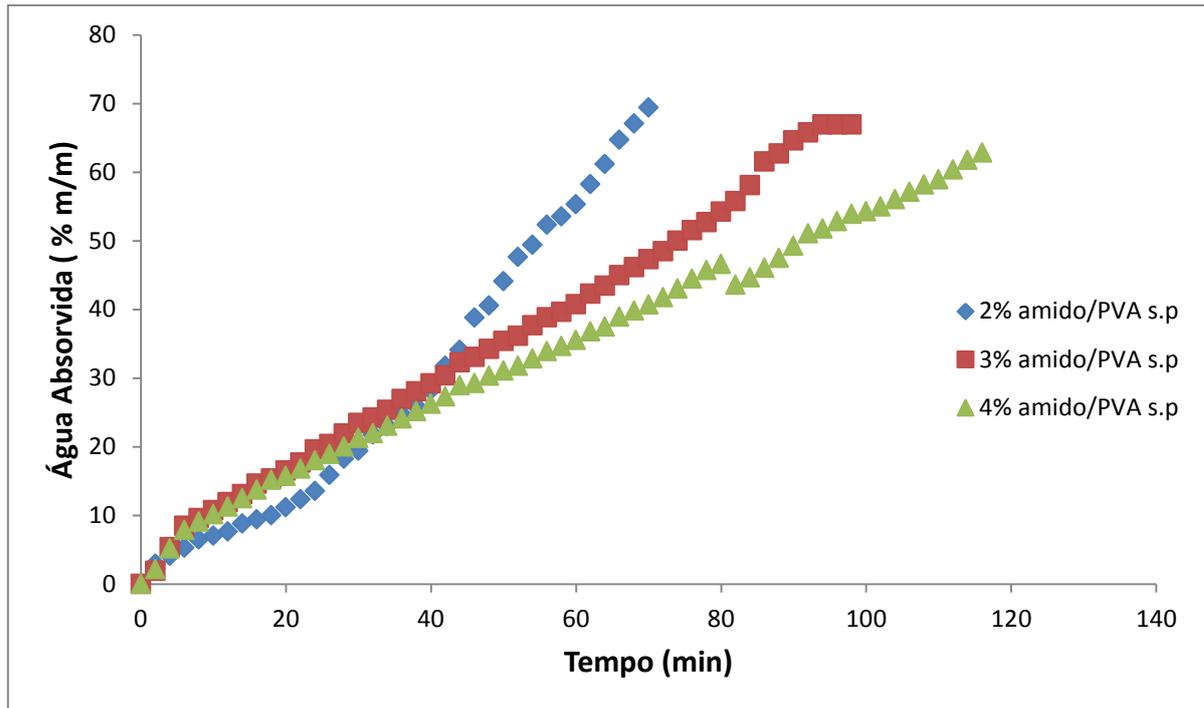


Figura 15 - Cinética de absorção de água para as blendas sem incorporação do fármaco.

A blenda com concentração 2% levou 1h10min para obter massa constante, a blenda com concentração 3% levou 1h67min e a blenda de maior concentração (4%) levou 1h56min para adquirir massa constante.

Com esses valores pode-se plotar o gráfico da figura 16 que mostra a Absorção de água (AA%) *versus* o tempo onde notou-se que o aumento da concentração acarretou na diminuição da porcentagem de água absorvida pela blenda, como pode ser observado na figura 16.



**Figura 16 - Água absorvida (%) pela blenda sem incorporação do fármaco em função do tempo de análise, em uma UR de 100 %.**

As concentrações de 2% tiveram um ganho de 69,4% ( $R^2$  0,9647), a amostra 3% um ganho de 66,9% ( $R^2$  0,9954) e a de concentração de 4% o ganho foi de água absorvida foi de 62,9% ( $R^2$  0,9039). Nota-se que ocorreu diminuição na porcentagem de água absorvida com o aumento da concentração da blenda amido/PVA. Isso não era o esperado, pois com o aumento da concentração das substâncias hidrofílicas, deveria ocorrer um aumento na porcentagem de absorção de água. Como ocorreu para as blendas com a incorporação do fármaco. Os valores de absorção de água estão representados na tabela 5 e discutidos no item 5.4.

### 5.3.2 Taxa de absorção de água para blendas com paracetamol

O teste foi repetido para as blendas com a incorporação do fármaco. A figura 17 (a) e (b), mostra as retas para as blendas com o fármaco incorporado.

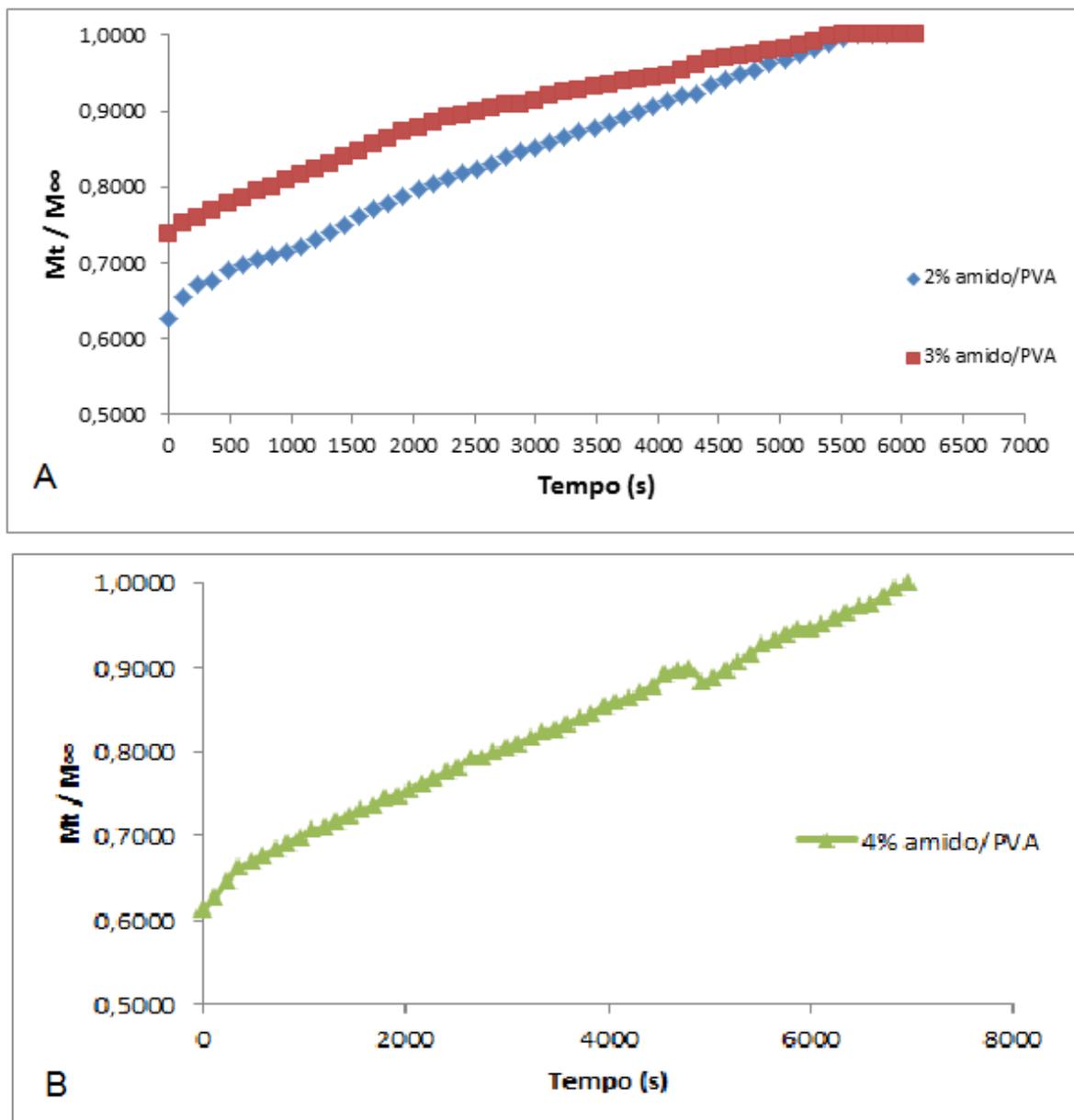
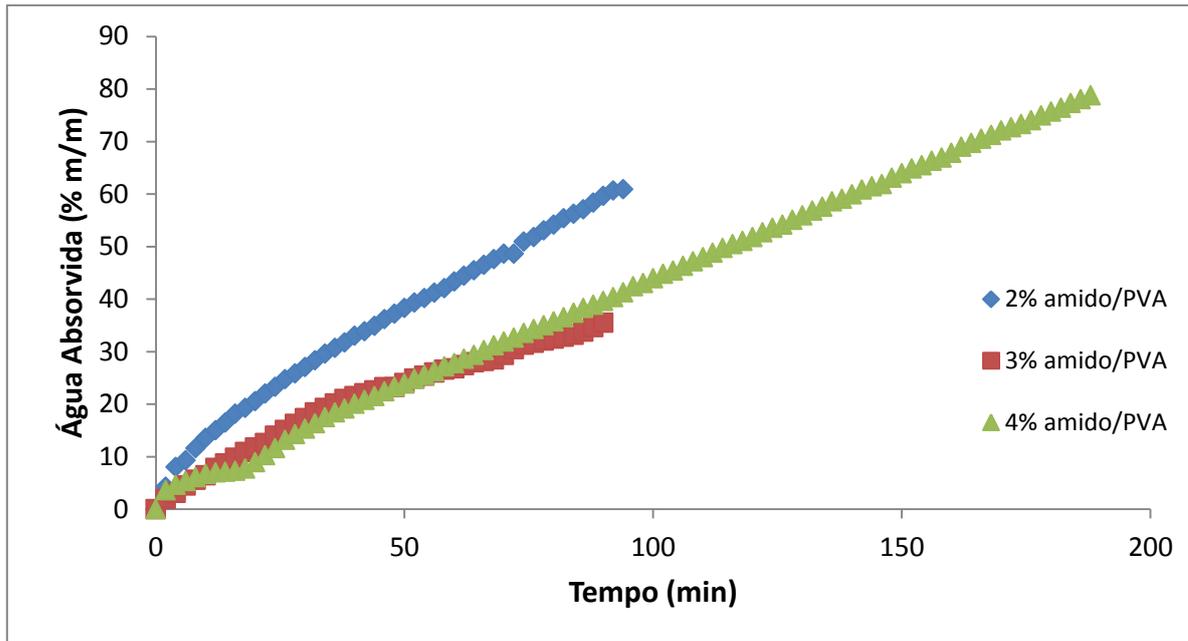


Figura 17 – (a) Cinética de absorção de água para blendas de amido/PVA nas concentrações 2%, 3% com incorporação do fármaco. (b) Cinética de absorção de água para blenda de amido/PVA na concentração 4%, com incorporação do fármaco.

Nos filmes com concentração 2% e 3% a cinética de absorção foi a mais rápida, 1h57min, quando comparada com a blenda de concentração 4% que levou 3h20min até que o equilíbrio fosse alcançado. O aumento da concentração também resultou em um aumento na porcentagem de água absorvida (AA%), como pode ser observado na Figura 18.



**Figura 18 - Água absorvida em função do tempo para as três concentrações de blendas com a incorporação do fármaco em sua matriz UR 100%.**

As concentrações de 2% e 3% tiveram um ganho de 60,9% ( $R^2 = 0,9887$ ) e 35,8% ( $R^2 = 0,09705$ ) de massa, respectivamente. Já para a concentração de 4% o ganho de água foi de 81,2% ( $R^2 = 0,9991$ ).

Notou-se, quando comparado com os resultados obtidos para as blendas sem a incorporação do fármaco descrito no item 5.3.3 deste trabalho, que para as concentrações 2% e 3% o comportamento foi o mesmo, ocorreu diminuição na taxa de absorção de água com o aumento da concentração, porém a taxa de absorção de água foi muito maior com a concentração 4% para a blenda com o fármaco incorporado. Isso ocorreu provavelmente, devido ao aumento da natureza hidrofílica do amido e do PVA, acarretando uma provável diminuição da resistência à absorção de água dos materiais, conseqüentemente aumentou a porcentagem de água.

#### 5.4 DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO DAS BLENDA AMIDO/PVA

O coeficiente de difusão (D), o expoente que caracteriza o mecanismo de absorção (n) e a constante de absorção do sistema (k), foram encontrados segundo metodologia descrita no item 4.4 deste trabalho, com a utilização das equações 5 e

6 para as blendas sem e com a incorporação do fármaco. Os resultados desses valores estão dispostos na tabela 5.

O gráfico da Figura 19 representa a determinação do coeficiente de difusão das blendas de amido/PVA sem incorporação do fármaco.

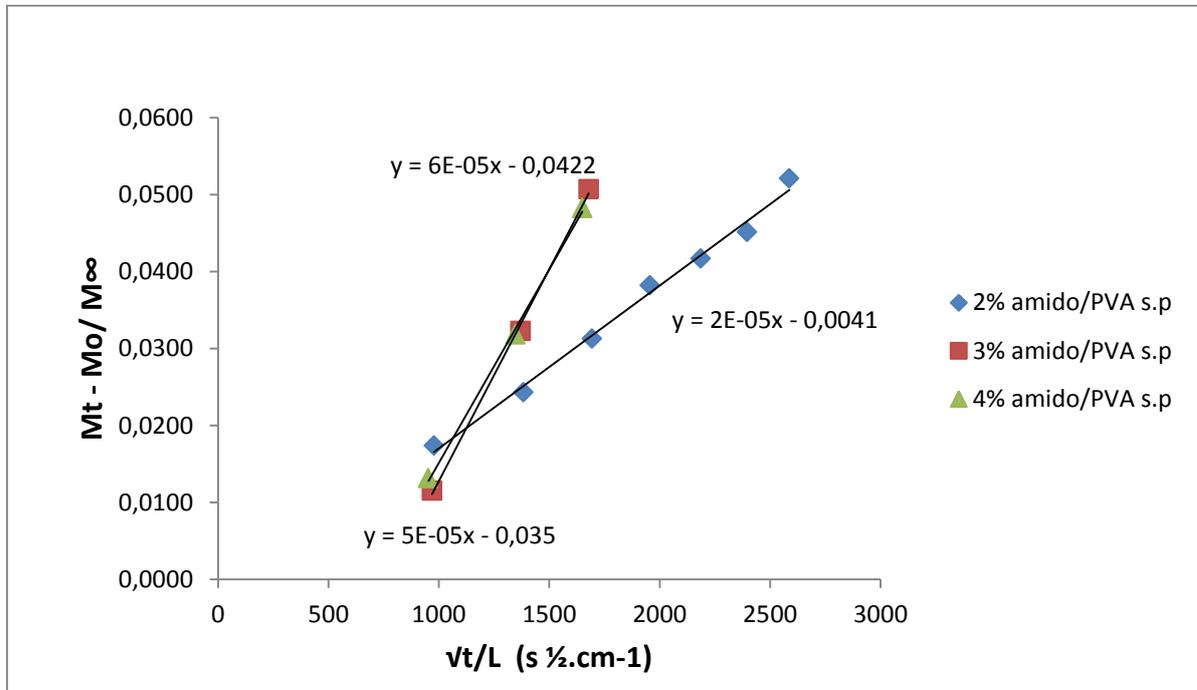


Figura 19 - Determinação do coeficiente de difusão das blendas de amido/PVA sem incorporação do fármaco.

Verificou-se que o menor valor de difusão ocorreu na blenda de menor concentração (2%), enquanto as blendas com maior concentração obtiveram um valor maior de difusão. Uma possível explicação para este comportamento é que o PVA tornou-se um facilitador do transporte de água através da membrana, devido à natureza da sua estrutura química, onde se encontram presentes grupos hidroxila.

Segundo, Brandelero (2010) o caráter hidrofílico da blenda, aumenta a quantidade de água adsorvida na matriz dos filmes e também a incompatibilidade entre os polímeros, que podem resultar em filmes com microestrutura mais propensa à difusão do vapor de água.

O gráfico da Figura 20 representa a determinação do coeficiente de difusão para as amostras sem incorporação do fármaco.

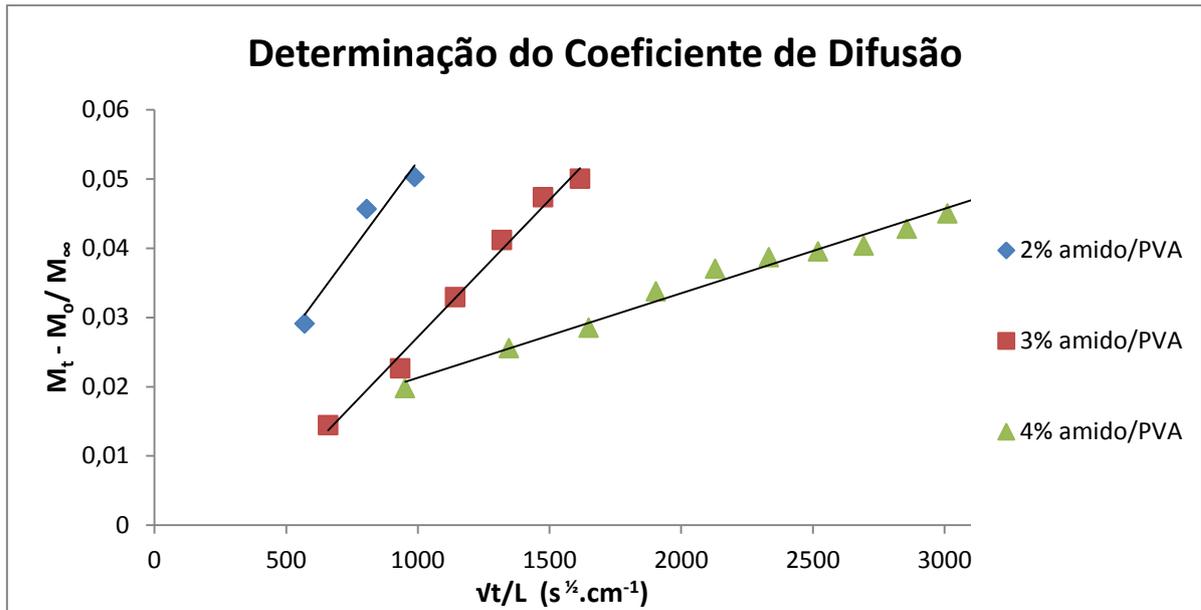


Figura 20- Determinação do coeficiente de difusão das blendas de amido/PVA sem incorporação do fármaco.

Essas amostras demonstraram, de forma contrária às amostras sem o fármaco, um coeficiente de difusão maior para as blendas de menor concentração. Uma possível explicação para este comportamento é a ligação de hidrogênio da água com os grupos oxigenados da blenda, aumentando a difusão da mesma pela matriz polimérica.

A linearização das curvas do gráfico da figura 19 resultou no gráfico representado na figura 21 (a) para a blenda com concentração 2%, figura 21 (b) para a blenda com concentração 3% e figura 21 (c) para a blenda com concentração 4%.

O expoente característico para o mecanismo de absorção ( $n$ ) e a constante de absorção,  $K$  para cada concentração está na tabela 5.

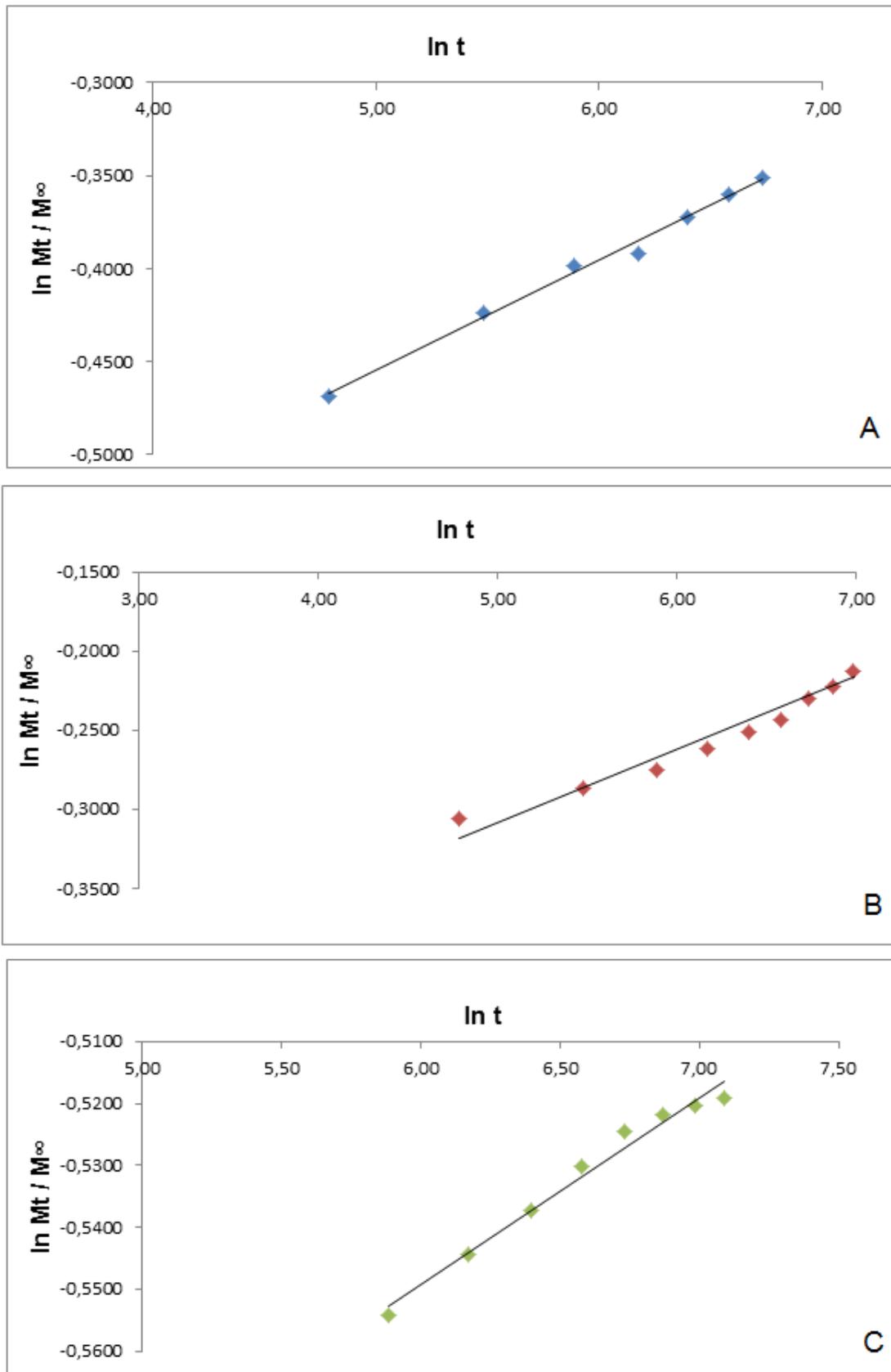


Figura 21—Linearização da cinética de absorção para as blendas sem incorporação do fármaco, de concentração (a) 2% amido/PVA, (b) 3% amido/PVA e (c) 4% amido/PVA.

A tabela 5, contém os valores da porcentagem de água absorvida (AA), do coeficiente de difusão (D), do expoente que caracteriza o mecanismo de absorção (n) e da constante de absorção do sistema (k) das blendas com e sem incorporação do fármaco.

**Tabela 5 - Resultados obtidos no teste de Absorção de água e coeficiente de difusão para as blendas com e sem fármaco incorporado.**

Resultados obtidos no teste de absorção de água e coeficiente de difusão								
Sem paracetamol					Com paracetamol			
	AA (%)	n ( $10^{-5}$ )	K	D ( $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )	AA (%)	n	K	D ( $\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ )
2%	69,4	2	0,4718	$3,14 \times 10^{-10}$	60,9	0,0593	0,9959	$1,96 \times 10^{-9}$
3%	66,9	5	0,5816	$2,82 \times 10^{-9}$	35,8	0,0467	0,9589	$1,25 \times 10^{-9}$
4%	62,9	6	0,4812	$1,96 \times 10^{-9}$	81,2	0,0303	0,9656	$7,85 \times 10^{-11}$

É possível observar que as blendas com paracetamol quando comparadas com aquelas sem paracetamol tiveram bastante variação na absorção em UR 100%, principalmente entre as maiores concentrações (3% e 4%), sendo que a maior absorção ocorreu com o fármaco incorporado na matriz polimérica amido/PVA (4%). Como dito anteriormente, o aumento de substâncias com características hidrofílicas, como o amido e o PVA, e também devido a hidroxila presente no paracetamol, ocorreu o aumento da quantidade de absorção de água. Segundo, Canevarolo (2002) a absorção preferencial de água nesses polímeros ocorre em função da possibilidade de formação de ligações de hidrogênio entre as moléculas de água e grupos oxigenados da cadeia polimérica.

Assim como na permeabilidade o coeficiente de difusão para as blendas sem incorporação do fármaco também é maior quando comparado com as blendas com o fármaco. Isso ocorre devido ao PVA ter sido um facilitador no transporte de água pela blenda, além da UR proporcionar aumento na permeabilidade fornecendo o transporte de massa por difusão maior nas blendas sem incorporação.

Segundo Brandelero (2010) em seu trabalho com filmes biodegradáveis de amido e Poli(butileno adipato coterftlato) (PBAT), obteve menor difusão do vapor de água com o aumento do teor de amido. Estes autores observaram que o aumento da

UR (90%) proporciona aumento na permeabilidade e favorecia o transporte de massa por difusão. Os valores de n oferecem em ambos os casos uma difusão anômala.

### 5.5 QUANTIFICAÇÃO DO PARACETAMOL

Esta análise foi feita de acordo com metodologia descrita no item 4.5 deste trabalho, feito em duplicata utilizando um volume de 250 mL para cada amostra. O gráfico da Figura 22 mostra a curva padrão que foi elaborada com a solução tampão salina e o fármaco, indicando absorbância *versus* a concentração da solução. A curva observada no gráfico da figura 23, possui coeficiente de correlação bom, com um  $R^2$  0,9906.

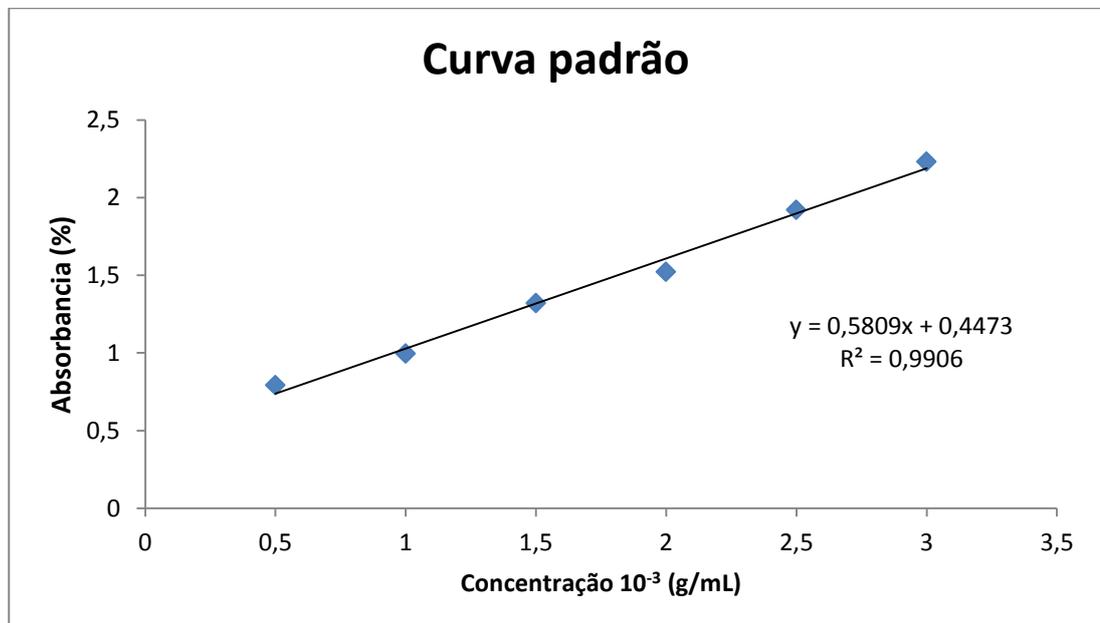


Figura 22 – Curva padrão do paracetamol em solução tampão salina.

A equação gerada pelo gráfico é do tipo  $y = ax + b$ , onde  $y$  é a absorbância e  $x$  a concentração, essa equação pode ser utilizada na quantificação do paracetamol. O perfil de liberação do fármaco pode ser observado no gráfico da Figura 25.

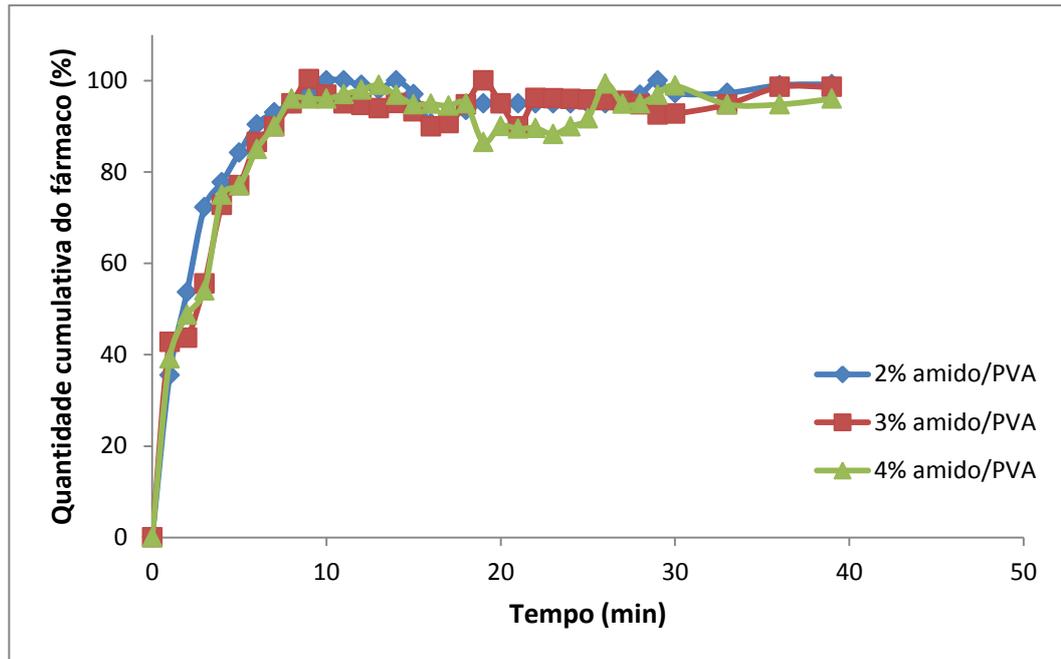


Figura 23 - Perfil de liberação do paracetamol em blenda de amido/PVA (2%; 3% e 4%), com 5mg/mL de fármaco incorporado na matriz polimérica.

Ao utilizar uma matriz polimérica com característica hidrofílica, com forte influência à ação de água, pode-se notar que a quantidade de fármaco para todas as concentrações foi reduzida entre os primeiros doze minutos.

Em seu estudo sobre a influência da adição de polióis em blendas e filmes de quitosana/amido de milho, Horn (2012) observou que a liberação inicial da ciprofloxacina (fármaco modelo) foi rápida e a taxa de liberação se manteve constante a partir de 2 horas. Ao adicionar polióis no sistema da blenda os mesmos influenciaram o perfil de liberação, diminuindo em torno de 10% a quantidade de fármaco liberado, servindo para aplicação na liberação controlada de fármacos.

Ainda, Carbinatto (2010) observou que a liberação do fármaco nimesulida, é completada em 1 hora e 30 minutos de teste, ressaltando-se que o retardamento da liberação do fármaco é devido à presença de materiais poliméricos não hidrofílicos nas formulações.

Desta forma, analisando os resultados das amostras 2%, 3% e 4%, nota-se que a blenda não serviu para o objetivo de liberação controlada de fármaco. Uma explicação para isso deve-se, segundo Carbinatto (2010) as substâncias hidrofílicas utilizadas para elaboração das blendas, sendo que as mesmas se hidratam e intumescem, formando uma camada geleificada na sua superfície. Durante seu intumescimento, o polímero pode ser dissolvido e, caso isso ocorra, o efeito prolongado de liberação não é atingido.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho proporcionou um estudo mais profundo das propriedades de barreira de blendas de fécula de mandioca e álcool polivinílico, e a cinética de liberação controlada do N-(4-hidroxifenil) etanamida incorporado na mesma. O desenvolvimento deste trabalho proporcionou maior vivência em laboratório para desenvolvimento das análises, bem como exigiu uma interdisciplinaridade, fazendo-se necessário rever conceito de físico-química, análise instrumental, analítica, orgânica, além de matemática e informática para realização dos cálculos e elaboração dos gráficos.

A elaboração deste trabalho mostrou que a utilização de materiais biodegradáveis vem crescendo muito nas mais diversas áreas, seja em embalagens de proteção de alimentos como no uso do controle de fármacos. Diversos estudos mostraram a utilização de do amido em forma de blendas com os mais diversos polímeros sintéticos com a intenção de melhorar suas propriedades, além do uso de reticulantes e plastificantes, com o mesmo intuito.

O que leva-se a concluir que, a utilização da mistura amido/PVA pode ser considerada viável para a produção de blendas, porém exige-se maior estudo em novas áreas de aplicabilidade, em sua combinação com novos polímeros que possam melhorar suas propriedades de barreira, pois estas apresentaram-se altamente hidrofílicas, com baixas taxas de permeabilidade e transmissão de vapores de água, além de não serem eficazes para liberação de fármacos, nas condições utilizadas neste trabalho.

## REFERÊNCIAS

ATKINS, Peter; DE PAULA, Julio. **Físico-Química**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Livros Técnicos & Científicos, 2006.

BARCELLOS, Neila. M. S. **Farmacocinética**. Escola de Farmácia – UFMG. Disponível em <<http://www.farmacia.ufmg.br/cespmed/text7.htm>>. Acessado em 18 set.2013.

BASTIOLI, C. **Global status of the production of biobased packaging materials**. The Food Biopack Conference, Copenhagen, pp. 2-7, 2000. Disponível em: <[http://www.plastice.org/fileadmin/files/Book\\_on\\_biopolymers\\_\\_Eng\\_.pdf](http://www.plastice.org/fileadmin/files/Book_on_biopolymers__Eng_.pdf)>. Acesso em: 23 mar.2013.

BRANDELERO, Renata P. H. **Filmes biodegradáveis de amido e Poli(Butileno Adipato Co-Tereftalato) (PBAT) adicionados de surfactante e óleo de soja**. Tese (Doutorado em Ciências de Alimentos) Universidade Estadual de Londrina. Londrina, 2010.

BRANNIGAN, Jim; DODSON, Guy; WILSON, Keith. **York Structural biology Laboratory**. Disponível em: <<http://www.york.ac.uk/chemistry/research/ysbl/>>. Acesso em 10 jul. 2013.

CANEVAROLO, Sebastião. V.; **Ciências dos polímeros**. São Paulo: Artliber Editora, 2002.

CARBINATTO, Fernanda M.; **Matrizes poliméricas reticuladas de alta amilose e pectina para liberação controlada de fármacos**. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Araraquara, 2010.

CEREDA, Marney P.; VEIGA, Priscila.; Frederico M.; VILPOUX, Olivier F. **Possíveis usos da Fécula de Mandioca: Critérios de Qualidade**. Boletim Técnico nº 3 – CERAT – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Botucatu, 1994.

CHANDRA, R; RUSTGI, Renu.; **Biodegradable Polymers** – Prog. Polymers. Science, v. 23, p.1273-1335 1998.

COELHO, Pedro M. B. S. **Desenvolvimento de formulações de liberação modificada de Rantidina**. 2007. 264 f. Tese (Doutorado em farmácia) – Faculdade de Farmácia. Universidade do Porto, Porto, 2007.

COIMBRA, Patrícia M. A. **Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural**. 2010. 268 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

CORRADINI, Elisângela; TEIXEIRA, Eliangela M.; AGNELLI, José A. M.; MATTOSO, Luiz H. **Amido Termoplástico**. Embrapa Instrumentação Agropecuária, 2007. 27 p. Disponível em <[http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/CNPDI-2009-09/11042/1/DOC30\\_2007.pdf](http://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/CNPDI-2009-09/11042/1/DOC30_2007.pdf)>. Acesso em 09 jan.2012.

COSTA, Odeize V. **Multiplicidade estrutural do Paracetamol no estado sólido**. Tese (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento em Tecnologia Farmacêutica) – Centro Universitário de Anápolis. Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2009.

COSTA, Paulo.; LOBO, José M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 13, p. 123-133, 2001. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098701000951>>. Acesso em 20 jan.2012.

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária. **Amido Termoplástico**. São Carlos – SP, Novembro 2007.

FARIA, Fernando O.; VERCELHEZE, Ana Elisa. S.; MALI, Suzana. Propriedades físicas de filmes biodegradáveis à base de amido de mandioca, álcool polivinílico e montmorilonita. **Revista Química Nova**, Vol. 35, n. 3, São Paulo, 2012. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v35n3/09.pdf>>. Acesso em: 12 ago.2013.

FARIAS, Mônica G; CARVALHO, Carlos W. P; TAKEITI, Cristina Y; ASCHERI, José Luis R.; **O efeito da permeabilidade ao vapor de água, atividade de água, molhabilidade e solubilidade em água em filmes de amido e polpa de acerola**. In: Workshop da Rede de Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio. Embrapa Agroindústria Tropical, Fortaleza, 2012.

FERREIRA, Vitor F.; ROCHA, David R. Potencialidades e oportunidades na química da sacarose e outros açúcares. **Revista Química Nova**. v. 32, n.3, p. 623-638, 2009. Disponível em: <<http://quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2009/vol32n3/06-QN09042.pdf>>. Acesso em: 04 jan. 2012. 22:27.

FOLLAIN, N.; JOLY C.; DOLE, P.; BLIARD, C. **Properties of starch based blends. Part 2. Influence of poly vinylalcohol addition and photocrosslinking on starch based materials mechanical properties**. Carbohydrate Polymers, v. 60, p.185-192, 2005. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012000300009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012000300009&script=sci_arttext) Acessado dia 30/08/2013.

FALCONE, Daniele M. B.; AGNELLI, José A. M.; DE FARIA, Leandro I. L. Panorama setorial e perspectivas na área de polímeros biodegradáveis. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 17, n. 1, p. 5-6, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/po/v17n1/a05v17n1>>. Acesso em: 06 mar.2013.

FORSSELL, P.; LAHTINEN, R.; LAHELIN, M.; MYLLARINEN, P. **Oxygen permeability of amylose and amylopectin films** – Carbohydrate Polymers – v. 47, p 125-129, 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_nlinks&ref=000135&pid=S1981-6723201200030000400015&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000135&pid=S1981-6723201200030000400015&lng=pt)>. Acesso em: 12 abr.2013.

FRANCHETTI, Sandra M. M.; MARCONATO, José C. Polímeros Biodegradáveis – Uma Solução Parcial Para Diminuir a Quantidade Dos Resíduos Plásticos. **Revista Química Nova**. v. 29, n.4, p.811-816, 2006.

Garcia E. E. C., Padula M., Sarantópoulos C. I. G. L. **Embalagens plásticas: propriedades de barreira**. CETEA/ITAL. Campinas, 1989.

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

GROSSO, Carlos R. F.; FAKHOURI, Farayde M.; TANADA-PALMU, Patrícia. Filmes Biodegradáveis: Extensão da vida útil de frutas tropicais. **Revista Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, 2002. Disponível em: < [http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio26/bio\\_26.pdf](http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio26/bio_26.pdf)>. Acesso em: 12 ago.2013.

GUILBERT, S; BIQUET, B. Les films et enrobage comestibles. In: BUREAU, G; MULTON, J. L. L'emballage des derées alimentaires de grande consommation. Techique et documentation. France, Lavoisier, Apria, p. 320, 1989. In: MOTA, R. D. P. A Elaboração e caracterização de filmes biodegradáveis através de blenda polimérica de amido de lírio-do-Brejo (*Hedychium coronarium*) e de Amido de Fruto-do-Lobo (*Solanum lycocarpum St. Hill*). Anápolis-Goiás, 2009.

HORN, Marilia M. **Blendas e filmes de quitossana/amido de milho: estudo da influência da adição de polióis, oxidação do amido e razão amilose/amilopectina nas suas propriedades**. Tese (Doutor em Química) – Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75135/tde-17042012-165937/pt-br.php>>. Acesso em: 30 ago. 2013.

ISHIAKU, Umur. S; PANG, K. W; MOHD ISHAK, Z. A. **Mechanical Properties and Enzymatic Degradation of Thermoplastic and Granular Sago Starch Filled Poly(e-caprolactone)**. European Polymer Journal, v. 38, p.393-401, 2002. In: MOTA, R. D. P. A Elaboração e caracterização de filmes biodegradáveis através de blenda polimérica de amido de lírio-do-Brejo (*Hedychium coronarium*) e de Amido de Fruto-do-Lobo (*Solanum lycocarpum St. Hill*). Anápolis-Goiás, 2009.

JACOB, Ricardo F. **Estudo das Propriedades das Blendas de Amido Termoplástico e Látex Natural**. 2006. 137 f. Tese (Doutor em Ciências – Físico-Química) – Instituto de Química de São Carlos. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75131/tde-26042007-090356/pt-br.php>>. Acesso em 05 jan. 2012.

KOROLKOVAS, Adrejus; BURCKHALTER, Joseph H. **Química Farmacêutica**. 1 ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1988.

LIMA, Aline M. F. **Estudo de propriedades físico-químicas de alginato de sódio, pectina e blendas em solução e no estado sólido com aplicação em sistema de liberação de fármacos**. 2006. 204 f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

LU, D. R.; XIAO, C.M.; XU, S.J. Starch-based completely biodegradable polymer materials. **Express Polymer Letters**. v. 3, n. 6, p. 366-375, 2009. Disponível em: <[http://www.expresspolymlett.com/articles/EPL-0000946\\_article.pdf](http://www.expresspolymlett.com/articles/EPL-0000946_article.pdf)>. Acesso em 04 jan. 2012, 18:48

MANO, Eloise B.; **Polímeros como materiais de engenharia**. São Paulo: Edgard Blucher, 1999.

MANO, Eloisa B.; MENDES, Luís C. **Introdução a polímeros**. 2 ed. São Paulo: Ed. Edgard Blücher, 1999.

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**. v. 11 p. 3298-3322, 2010. Disponível em: < <http://www.mdpi.com/1422-0067/11/9/3298/pdf>>. Acesso em 04 jan.2012 20:40.

MARQUES, P T.; Propriedades térmicas, mecânicas e reológicas de filmes de amido de mandioca: Efeito da adição de plastificante e de agente reticulante. Tese (Mestrado em Ciências) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2005.

MARSON, J. A. **Polymers blends and composites**. Plenum Press, New York, p. 515, 1976. In: CASARIN, Suzan A. Desenvolvimento e caracterização de blendas e de compostos empregando polímeros biodegradáveis. São Carlos –SP, 2004.

MARK, Herman. F. **Encyclopedia of Polymer Science and Engineering**. New York, N. Y.: Wiley-Interscience, 2ed, v. 23, p. 848-865, 1988.

MATTOSO, Luiz H. C.; VAZ, Carlos M. P.; MUNIZ, Edvani. C.; AOUADA, Fauze. A. Correlação entre parâmetros da cinética de intumescimento com características Estruturais e hidrofílicas de hidrogéis de poli(acrilamida e metilcelulose). **Revista Química Nova**, v. 32, p. 1482-1490, 2009. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n6/23.pdf>> Acesso em 02/05/2012 22:42.

MOFFAT, A. C.; JACKSON, J. V.; MOSS, M.S.; WIDDOP, B.; GREENFIELD, E. S. Clarke's Isolation and identification os drug in pharmaceuticals, body fluids, and post mortem material. London: Pharmaceutical Press. 1989. Disponível em:< <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0470868007.biblio/pdf>>. Acessado em: 15 ago.2013.

MOHANTY, A.K.; MISRA, M.; DRZAL, L.T. Sustainable bio-composites from renewable resources: opportunities and challenges in the green materials worls. *Journal of polymers and the Environment*. v. 10, p. 19-26, 2002. In: TEIXEIRA, Eliangela M. Utilização de amido de mandioca na preparaçãode novos materiais termoplásticos. São Carlos, 2007.

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

OGAWA, Claudia A; PLEPIS, Ana M. G. Liberação *in vitro* de Cloridrato de Ciprofloxacina em compósitos de Hidroxiapatita: Colágeno. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. v. 12, p. 115-122, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/po/v12n2/11206.pdf>>. Acesso em 03 jan.2012 20:14.

ORTEGA, F. S.; PILEGGI, V. C et al. Análise da relação entre distancia de separação entre partículas (IPS) e viscosidade de suspensões. São Paulo, *Revista Cerâmica*. v. 48, n. 295, 1999.

PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. **Introdução à espectroscopia**. 4 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PELLICANO, Marília; PACHEKOSKI, Wagner; AGNELLI, Jose A. M. Influência da Adição de Amido de Mandioca na Biodegradação da Blenda Polimérica PHBV/Ecoflex®. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**. Vol 19, N3, p. 212-217, 2009.

PENG, Liang.; ZHONGDONG, Liu.; KENNEDY, John. F., The study of starch nano-unit chains in the gelatinization process. **Carbohydrate Polymers**, v. 68, p. 360-366, 2007. Disponível em < <http://www.sciencedirect.com/>>. Acesso em: 20 mar.2013.

PERONE, Cássia. A. S.; QUEIROS, Adriano. S.; DALOSSO, Viviane. M. Determinação de paracetamol em produtos farmacêuticos usando um biossensor de pasta de carbono modificado com extrato bruto de abobrinha (*Cucurbita pepo*). **Química Nova**. Vol.26, 2005. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422003000100009](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000100009)> acessado 21/03/2013 11:00

PEREIRA, Diogo S. J. **Cinética de liberação da efedrina em matrizes de poli(álcool vinílico)**. 2010. 73 f. Tese (Mestrado em química) – Faculdade de Ciências e Tecnologia. Universidade de Coimbra, Coimbra, 2010.

REN, Jie.; FU, Hongye.; REN, Tianbin.; YUAN, Weizhong. Preparation, Characterization and Properties of Binary and Ternary Blends with Thermoplastic Starch, Poly(Lactic Acid) and Poly(Butylene Adipate-Co-Terephthalate). **Carbohydrate Polymers**. n. 77. p. 576-583, 2009. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861709000654>>. Acesso em 13 jul.2013.

RODRIGUES, Patrick O; SILVA, Marcos A. S. **Avaliação *in vitro* de medicamentos de liberação prolongada: aplicação de métodos estatísticos, modelos dependentes e independentes de análise**. Rev. Col. Cienc. Quím. Farm. Vol 34 p. 13-23, Bogotá, Colombia, 2005. Disponível em: <<http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V34N1P13-23.pdf>> Acessado em 03 jan.2012 18:25.

SCHWARZENBACH, Rene P.; GSCHWEND, Philip M.; IMBODEN , Dieter M. Environmental organic chemistry. New Jersey, EUA: Wiley-Interscience ,2003. 1328p.

SIDDARAMAIAH; Raj, B.; SOMASHEKAR, R. Structure-Property relation in Polyvinyl Alcohol/Starch Composites. Journal of Applied Polymer Science, v. 91, p. 630-635, 2004

SILVA, E. M.; Produção e caracterização de filmes biodegradáveis de amido e pinhão – Trabalho de Diplomação em Engenharia Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS. Porto Alegre-RS, 2011.

SOBRAL, Paulo. J. A. Estado da arte da tecnologia de filmes comestíveis no Brasil. In: SIMPÓSIO LATINO AMERICANO DE CIÊNCIA DE ALIMENTOS, 4.Campinas, São Paulo, 2001.

SOBRAL, Paulo. J. A. Influência da espessura de biofilmes feitos à base de proteínas miofibrilares sobre suas propriedades funcionais. **Revista Pesquisa Agropecuária Brasileira**. v. 35, n. 6, p. 1251-1259, 2000. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/pab/v35n6/4681.pdf>>. Acesso em: 16 jul.2013.

SREEDHAR, B.; SAIRAM, M.; CHATTOPADHYAY, D. K.; SYAMALA RATHNAM, P. A.; MOHAN RAO, D. V. Thermal, mechanical and surface characterization of starch – poly (vinyl alcohol) blends and borax crosslinked films. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 96, p. 1313-1322, 2005. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.21439/abstract>>. Acesso em: 20 abr. 2013.

TAKASU, Akinori; AOI, Keigo; OKADA, Masahuko. **New chitin-based polymer hybrids, 4: Soil burial degradation behavior of poly(ninyl alcohol)/chitin derivative miscible blends.** Journal Applied Polymer Science, v. 73, n. 7, p. 1171-1179, 1999. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19990815\)73:7%3C1171::AID-APP10%3E3.0.CO;2-3/pdf](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4628(19990815)73:7%3C1171::AID-APP10%3E3.0.CO;2-3/pdf)>. Acesso em: 13 jul. 2013.

VERGNAUD, JEAN M. **Liquid Transport Processes in Polymeric Materials: Modeling and Industrial Application.** New Jersey, Prentive Hall Englewood Cliffs, 1991.