

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

ESTELA IARA BANDEIRA

**CINÉTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE UM FÁRMACO
MODELO EM FILMES DE AMIDO**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

PATO BRANCO

2012

ESTELA IARA BANDEIRA

**CINÉTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE UM FÁRMACO MODELO EM
FILMES DE AMIDO**

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.
Orientador: Profa. Dra. Patrícia Teixeira Marques.

Pato Branco – PR
2012

TERMO DE APROVAÇÃO

O trabalho de diplomação intitulado **Cinética de liberação controlada de um fármaco modelo em filmes de amido** foi considerado APROVADO de acordo com a ata da banca examinadora N° **047B2** de 2012.

Fizeram parte da banca os professores:

Prof. Dra. Patricia Teixeira Marques

Prof. Dra. Elidia Aparecida Vetter Ferri

Prof. Dr. Ricardo Freitas Branco

Aos meus queridos filhos.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos à orientadora desse trabalho, professora Dra. Patrícia Teixeira Marques por ter compartilhado seu conhecimento, e pela amizade e confiança em mim depositadas.

Ao professor Henrique e à professora Cristiane, pelas contribuições ao desenvolvimento desse trabalho.

Aos colegas Elizângela, Hugo, Alexandre, Elaine, pela companhia nas muitas permanências no laboratório.

Ao pessoal do Laboratório de Fisiologia Vegetal da Agronomia, pelo empréstimo e ajuda com o espectrofotômetro de varredura.

Em especial, agradeço aos meus filhos, Eduardo e Heloisa, e meu esposo, Paulo, pelo carinho e pela compreensão nas muitas ausências durante o andamento desse trabalho. À minha mãe, pela ajuda incessante. E a todos os demais que, de alguma forma colaboraram na execução desse trabalho.

EPÍGRAFE

“Quando os ventos da mudança sopram, umas pessoas levantam barreiras, outras constroem moinhos de vento” (Érico Veríssimo).

RESUMO

BANDEIRA, Estela I. Cinética de liberação controlada de um fármaco modelo em filmes de amido. 2012. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2012.

O estudo de sistemas de liberação controlada de fármacos é uma parte importante de investigação para a indústria farmacêutica, pois a utilização dos mesmos auxilia na manutenção da droga em níveis estáveis, reduzindo o risco de esquecimento e de degradação no organismo. A fim de propiciar liberação controlada de um fármaco, a matriz polimérica precisa ter condições físicas e químicas de suportar o medicamento e efetivamente controlar a liberação do mesmo para o meio. A forma como o medicamento será liberado para o meio depende de processos de difusão, intumescimento e erosão desta matriz, portanto o conhecimento destes parâmetros é fundamental para uma aplicação adequada do produto final. Este trabalho teve como objetivo a preparação de filmes a partir de fécula de mandioca, gerados pelo método de *casting*, utilizando como plastificante o sorbitol em concentração de 1% (m/m) em relação à massa de fécula seca, e o posterior estudo das propriedades de barreira desses filmes em umidade relativa (UR) de 43% e 100%. Também se objetivou o estudo da eficácia no aprisionamento de um fármaco na matriz polimérica. As propriedades de barreira analisadas foram: absorção de água a UR 43% com posterior determinação do coeficiente de difusão da água (D), permeabilidade a vapores de água (PVA) a UR 100% e determinação da taxa de transmissão dos vapores de água (TVA), e índice de intumescimento do filme em água destilada (Ii). As TVA e PVA obtidas para filmes com a droga imobilizada são cerca de sete vezes maior do que em relação a filmes de amido puro, que ainda assim é aproximadamente cem vezes maior do que a permeabilidade do polietileno de alta densidade. Os testes de absorção permitiram a quantificação da água absorvida que se deu em torno de 3,5% para filmes com e sem droga, porém em tempos de 40 e 20 minutos, respectivamente. Os resultados obtidos para n, k e D foram semelhantes para ambos os tipos de filmes tendo em média sido encontrados: n 0,010; k 0,925 s⁻¹ e D 2,45 x 10⁻¹¹ cm².s⁻¹. O índice de intumescimento demonstrou que o filme ganhou mais de cinco vezes o seu peso em água em apenas sete minutos, tornando-se completamente solúvel após esse tempo. Em relação ao perfil de liberação do fármaco, observa-se a partir de espectro de varredura das alíquotas retiradas que a totalidade do fármaco é liberada em menos de dez minutos de imersão. Não servindo dessa maneira à finalidade de liberação controlada.

Palavras-chave: Biofilme. Fécula de mandioca. Paracetamol. Barreira.

ABSTRACTS

BANDEIRA, Estela Iara. Cinética de liberação controlada de um fármaco modelo em filmes de amido. 2012. 56 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química), Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Pato Branco, 2012.

The study of systems for controlled release of drugs is an important part of research in the pharmaceutical industry, as the use of such aids to maintain drug levels stable, reducing the risk of forgetting and degradation in the body. In order to provide controlled release of a drug, the polymer matrix must have physical and chemical conditions to afford the medicament and effectively control the release thereof to the medium. The way the medicine is released into the medium depends on processes of diffusion, swelling and erosion of this matrix, therefore the knowledge of these parameters is essential for the proper implementation of the final product. This study aimed to prepare films from cassava starch, generated by casting method using sorbitol as a plasticizer in concentration of 1% (m / m) compared to the mass of dry starch, and further study of the properties barrier in these films relative humidity (RH) of 43% and 100%. Also was to study the effectiveness in the entrapment of a drug in the polymer matrix. The barrier properties were evaluated: water absorption 43% RH with determination of the diffusion coefficient of water (D) permeable to water vapor (PVA) at 100% RH and determining the rate of transmission of water vapors (TVA), and the swelling index of the film in distilled water (li). The TVA obtained and PVA films for drug-immobilized is about seven times greater than that for pure starch films, which still is about one hundred times greater than the permeability of high density polyethylene. The absorption tests enabled the quantification of the absorbed water which occurred around 3.5% for films with and without drug, but at times 40 and 20 minutes, respectively. The results for n, k and D were similar for both types of films were on average as Found: n 0.010 k 0.925 s⁻¹ and 2.45 x 10⁻¹¹ cm².s D⁻¹. The swelling index showed that the film gained more than five times its weight in water at seven minutes and became completely soluble after this time. Regarding the profile of drug release, it is observed from the spectrum scan of aliquots taken that all the drug is released in less than ten minutes of immersion. There thus serving the purpose of controlled release.

Keywords: Biofilm. Cassava starch. Paracetamol. Barrier.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Solubilização de um polímero mostrando seus dois estágios.	18
Figura 2. Fórmula estrutural da amilopectina.	21
Figura 3. Fórmula estrutural da amilose.	21
Figura 4. Esquerda: Micrografia em luz normal (100x) do amido de mandioca nativo. Direita: mesmo amido da figura anterior, sob luz polarizada (100x) demonstrando a integridade cristalina.	22
Figura 5. Ilustração do processo de gelatinização que ocorre com os grânulos de amido. A molécula da amilose (em azul) é liberada do grânulo para dar origem à rede que formará o gel. As linhas vermelhas representam a amilopectina.	23
Figura 6. Fórmula estrutural do Sorbitol ou D-glucitol.	26
Figura 7. Fórmula Estrutural do Paracetamol.	28
Figura 8. Esquema montado utilizando uma balança analítica para medir a taxa de transmissão e a permeabilidade a vapores de água.	32
Figura 9. Espectro de varredura de Paracetamol em solução tampão em diferentes concentrações.	35
Figura 10. Curva padrão do paracetamol em solução tampão salina.	35
Figura 11. Filmes 2,5% de fécula, 1% de sorbitol e 2,5 mg/mL de paracetamol com tempos diferentes de agitação posterior a adição do fármaco. (A) Agitação por 10 minutos. (B) Agitação por 1 h 30 minutos. (C) Agitação por 3h.	38
Figura 12. Ganho de água da sílica em teste de permeabilidade para filme 2,5% sem fármaco.	41
Figura 13. Ganho de água, teste de permeabilidade em filmes com 2,5% de fécula e 2,5 mg/mL de paracetamol.	41
Figura 14. Cinética de absorção de água em UR de 43%.	43
Figura 15. Água absorvida pelo filme 2,5% em UR 43%.	44
Figura 16. Linearização do gráfico da cinética de absorção de água em UR 43% para filmes de 2,5% de fécula de mandioca sem fármaco – Teste 3.	45
Figura 17. Gráfico para a determinação do Coeficiente de Difusão D – Teste 3. Filme sem fármaco.	45
Figura 18. Água absorvida (%) em UR 43% para filmes com paracetamol.	46
Figura 19. Cinética de Absorção de água – UR 43%, filmes com paracetamol.	47

Figura 20. Linearização da cinética de absorção em UR 43%, filmes com paracetamol.....	47
Figura 21. Determinação do coeficiente de difusão D para filmes com paracetamol	48
Figura 22. Espectro de varredura das alíquotas retiradas.....	50
Figura 23. Perfil de liberação do paracetamol em matriz de fécula de mandioca 2.5% com 1% de sorbitol e 2,5mg/mL de paracetamol	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades e informações sobre o Amido	20
Tabela 2 – Relação dos filmes produzidos	39
Tabela 3 – Resultados do teste de permeabilidade em filmes com e sem fármaco imobilizado	42
Tabela 4 – Resultados do teste de absorção para filmes 2,5% com e sem droga....	48
Tabela 5 – Índice de Intumescimento (Ii) para filmes 2,5% sem a droga.....	49

LISTA DE SÍMBOLOS

OH – Hidroxila

$C_6H_{14}O_6$ – Sorbitol

$C_8H_9NO_2$ – Paracetamol

pH – Potencial de Hidrogênio

O – Oxigênio

N – Nitrogênio

S – Enxofre

Cl – Cloro

cm – Centímetros

m/m – massa/massa

$C_6H_7KO_2$ – Sorbato de potássio

mL – Mililitro

UR – Umidade Relativa

K_2CO_3 – Carbonato de potássio

NaCl – Cloreto de sódio

KCl – Cloreto de potássio

$Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$ – Fosfato de sódio dibásico heptahidratado

KH_2PO_4 – Fosfato monopotássico

nm – nanômetro

LISTA DE ACRÔNIMOS

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

PVA – Permeabilidade a Vapores de Água

TVA – Transmissão de Vapores de Água

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 POLÍMEROS	18
3.2 AMIDO.....	19
3.2.1 Grânulos de amido	21
3.2.2 Gelatinização do amido	22
3.2.3 Filmes de amido	23
3.2.4 Propriedades de barreira de biofilmes.....	24
3.2.5 Agentes plastificantes.....	25
3.2.6 Ultrassom	26
3.3 FÉCULA DE MANDIOCA	26
3.4 PARACETAMOL	28
3.4.1 Medidas de absorvância	29
4 MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1 PREPARO E AVALIAÇÃO DOS FILMES.....	31
4.2 PERMEABILIDADE A VAPORES DE ÁGUA	31
4.3 ABSORÇÃO DE ÁGUA	33
4.4 TESTE DE INTUMESCIMENTO	34
4.5 QUANTIFICAÇÃO DO PARACETAMOL NA MATRIZ	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1 FILMES PRODUZIDOS.....	37
5.2 PERMEABILIDADE	40
5.3 ABSORÇÃO	43
5.4 INTUMESCIMENTO.....	49
5.5 QUANTIFICAÇÃO DO PARACETAMOL.....	49
6 CONCLUSÕES	51
REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

Faz parte das habilidades desenvolvidas durante o curso de Química, e especialmente para o desenvolvimento do trabalho de conclusão de curso, propor alternativas viáveis de estudo, interligando a aplicação dos conhecimentos adquiridos nas disciplinas estudadas.

A substituição de poluentes por substâncias naturais, biodegradáveis, não agressivas ao meio ambiente e, principalmente, obtidas a partir de fontes renováveis é uma área de estudo que tem se destacado muito, em virtude da crescente preocupação com o meio ambiente e saúde mundial.

Considerando o grande problema mundial que é o descarte de plásticos obtidos a partir de polímeros sintéticos, em função principalmente de sua alta durabilidade, é de grande importância o desenvolvimento de estudos referentes à utilização de polímeros naturais na elaboração de filmes (MARQUES, 2005).

Apesar dos inconvenientes ambientais, os polímeros sintéticos conquistaram mercado devido ao seu baixo custo de obtenção e facilidade de processamento. Porém, hoje em dia, as pesquisas para o desenvolvimento de materiais biodegradáveis encontram um maior número de aliados devido à conscientização dos problemas ambientais que materiais sintéticos geram.

Os polímeros naturais, como os polissacarídeos, são biodegradáveis e não tóxicos. Podem ser utilizados como suporte para liberação de fármacos ou bandagens no tratamento de lesões como úlceras e queimaduras (LIMA, 2006), além da produção de biofilmes para fins diversos (VICENTINI, 2003).

O amido vem sendo estudado como uma das fontes mais promissoras na confecção de filmes, em função de sua capacidade de decomposição sem que seja necessária alguma intervenção humana, baixo custo de obtenção e também da necessidade de agregar valor a esse material (MARQUES, 2005; VICENTINI, 2003).

Porém, filmes contendo apenas amido apresentam-se quebradiços e pouco flexíveis. Para contornar esse problema, são adicionados agentes plastificantes, que melhoram as propriedades mecânicas dos filmes gerados. A funcionalidade e o desempenho dos filmes biodegradáveis dependem de suas propriedades ópticas, mecânicas e de barreira. Estas características dependem da sua composição, do processo de formação e do método de aplicação no produto (RODRÍGUEZ et al., 2006 apud JENSEN et al, 2009).

A tecnologia da liberação controlada de fármacos utilizando uma matriz polimérica avançou muito nos últimos anos e esse campo de pesquisa desperta o interesse de indústrias e pesquisadores, pois possibilita a diminuição do número de doses do fármaco ingerido por um paciente, minimizando o risco de esquecimento, diminuição também dos efeitos colaterais do medicamento, além da proteção ao fármaco da degradação sofrida no organismo logo após sua ingestão (LANGER, 1998 & SAKELLARIOU, 1995 apud LIMA, 2006).

A atuação do polímero na liberação do fármaco pode acontecer por difusão deste na matriz polimérica e/ou pelo intumescimento da matriz e liberação progressiva do fármaco. O conhecimento das propriedades físico-químicas do polímero é de suma importância na compreensão desses mecanismos a fim de garantir uma liberação adequada do medicamento (UHRICH et al., 1999 apud LIMA, 2006).

Nesse contexto, o presente trabalho propiciará, primeiramente, a geração de biofilmes de amido de mandioca, com e sem fármaco, posteriormente a análise do comportamento desses filmes frente à água através de testes como Intumescimento, Permeabilidade a vapores de água e absorção em umidade relativa característica e por fim, a construção de um perfil de liberação da droga immobilizada na matriz polimérica avaliando seu potencial de uso em liberação controlada.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a cinética de liberação controlada do fármaco-modelo paracetamol, em filmes de amido, determinando parâmetros tais como coeficiente de difusão e taxa de permeabilidade a vapores de água, visando contribuir para estudos na área de produção e utilização de biopolímeros.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar filmes de fécula de amido de mandioca através do método de *casting*;
- Preparar filmes com diferentes concentrações de amido e plastificante;
- Estudar a absorção de água pelos filmes (determinação do coeficiente de difusão e taxa de permeabilidade aos vapores de água);
- Estudar a cinética de liberação do fármaco utilizado.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 POLÍMEROS

Polímeros são macromoléculas compostas por muitas unidades de repetição ligadas entre si por ligações covalentes. As subunidades moleculares que são utilizadas para sintetizar os polímeros são chamadas de monômeros, e as reações pelas quais estes são unidos são chamadas de polimerizações (SOLOMONS, 2009; DE ROBERTIS & DE ROBERTIS, JR, 1993).

Muitas das propriedades físicas dos polímeros são dependentes de sua massa molecular. É de esperar grande variação nessas propriedades, considerando que os polímeros envolvem uma larga faixa de valores de massa molecular e que qualquer pequena mudança no tamanho da molécula, provoca grandes variações nas suas propriedades físicas. Essas alterações tendem a ser menores com o aumento do tamanho da molécula. Essa característica é aproveitada comercialmente, pois possibilita a produção de vários tipos de polímeros para atender às necessidades específicas de uma dada aplicação ou técnica de processamento (CANEVALORO JR, 2002; LIMA, 2006).

Segundo Canevaloro Jr. (2002) a solubilização de um polímero é um processo físico reversível que não altera a estrutura química da cadeia polimérica, diferente, por exemplo, do ataque químico que é um processo irreversível e leva à degradação dessa cadeia. A solubilização é um processo lento que acontece em dois estágios, como se pode observar na Figura 1.



Figura 1. Solubilização de um polímero mostrando seus dois estágios.

Fonte: CANEVALORO, 2002.

O polímero sólido em contato com o solvente tende a inchar, por meio da difusão das moléculas do solvente para dentro da massa polimérica, formando um gel inchado. Este estágio não acontecerá se as estruturas químicas do polímero e do solvente forem muito diferentes, se existir alta densidade de ligações cruzadas ou se a interação entre as moléculas do polímero for muito maior do que a interação entre o polímero e o solvente (MANO et al., 1999; CANEVALORO, 2002).

No segundo estágio, a entrada de mais solvente leva à desintegração do gel inchado, com a conseqüente formação de uma solução verdadeira. Este estágio será prejudicado se estiverem presentes na massa polimérica, cristalinidade, ligações de hidrogênio, ou muitas ligações cruzadas. A solubilidade é aumentada com o aumento da temperatura e/ou redução da massa molecular da cadeia polimérica (CANEVALORO, 2002).

3.2 AMIDO

Polícarboidratos ou polissacarídeos são polímeros de origem natural constituídos por carbono, hidrogênio e oxigênio, cujas funções englobam o armazenamento de energia (glicose) e a formação estrutural (celulose e quitina). O carboidrato mais simples é chamado de monossacarídeo. Duas unidades de monossacarídeos dão origem a um dissacarídeo e os polissacarídeos englobam os sacarídeos que contêm acima de vinte unidades de monossacarídeos (WALKER, 2008).

Segundo Walker (2008), o amido, principal carboidrato de reserva em plantas, encontrado em produtos como legumes, cereais, tubérculos e raízes, é um polissacarídeo de alta massa molecular, composto por dois tipos fundamentais de moléculas, a amilose e a amilopectina, ligadas através de ligações glicosídicas (pontes de hidrogênio) e envoltas por uma matriz proteica. Na Tabela 1 são apresentadas algumas informações sobre o amido.

A amilopectina é um polissacarídeo solúvel em água, cuja cadeia ramificada é constituída por moléculas de glicose unidas em ligações α -1,4, constituída de cerca de 200.000 unidades de glicose (Figura 2). É a fração organizada e mais resistente à penetração de água (ALMEIDA, 2010).

A amilose é um polímero linear composto por unidades de glicose unidas também em ligações α -1,4 (de 100 a 3000 unidades), é a fração amorfa e menos

organizada do amido (aquela que permite a penetração da água entre suas camadas). Trata-se de uma estrutura mais simples do que da amilopectina. As moléculas de amilose tendem a enrolar-se de forma rígida formando uma única hélice ou podem ainda formar zonas de junção de duplas hélices paralelas ainda mais rígidas (MARQUES, 2005), Figura 3.

Tabela 1 – Propriedades e informações sobre o Amido

Amido	
Precursor	- Base nitrogenada / Fosfato / Glicose (NDP – Glicose)
Preparação	- Biogênese em plantas
Propriedades	- Peso molecular: 10^4 - 10^8 ; d: 1,50 - Material termorrígido físico. Baixa resistência mecânica. Boa resistência a solventes. Baixa resistência ao calor. Alta absorção de umidade. Atacável por microrganismos.
Aplicações	- Em alimentos, na confecção de pães, biscoitos, massas diversas (pizza, macarrão, etc.). - Em cosméticos, em substituição ao talco; - Em tecidos, como espessante, em banhos para acabamento.
No Brasil	- Abundante em estado nativo ou cultivado.
Observações	- O amido ocorre em raízes, caules, folhas, frutos e sementes; é composto de dois polissacarídeos derivados da α -glicose: a amilose, linear, e a amilopectina, ramificada. A proporção entre ambas varia conforme a espécie botânica, o clima, a idade da planta, etc. - O amido ocorre nas plantas sob a forma de grãos elipsoidais e formados por camadas concêntricas de amilose, no interior do grão, e amilopectina, nas camadas mais externas. - Nos cereais, como trigo, o amido ocorre acompanhado de glúten, que é uma proteína a qual resta insolúvel quando se procede à separação do pó de amido.

Fonte: Mano et al., 1999.

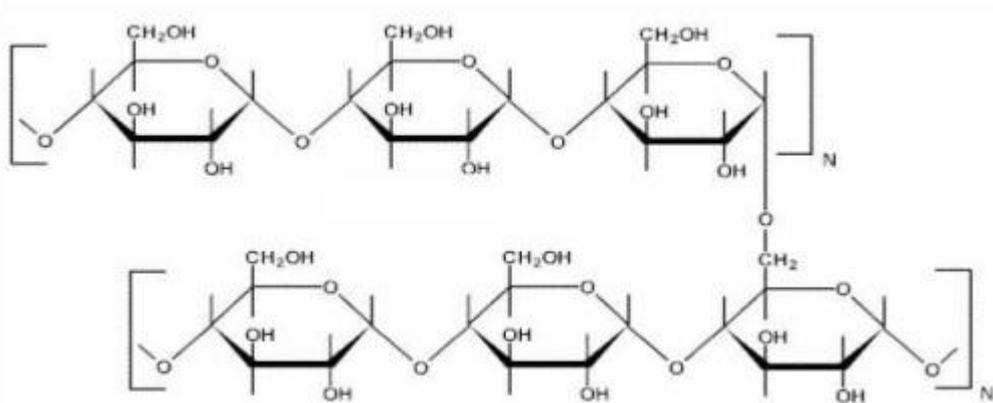


Figura 2. Fórmula estrutural da amilopectina.

Fonte: Pradella, 2006 (apud Almeida, 2010).

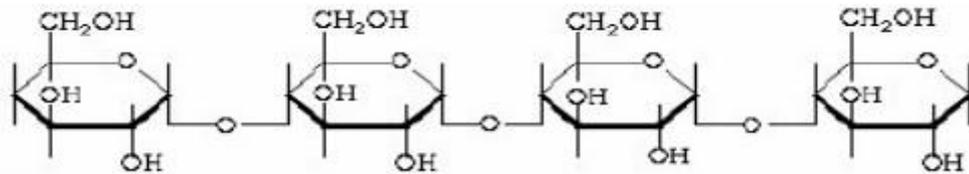


Figura 3. Fórmula estrutural da amilose.

Fonte: Pradella, 2006 (apud Almeida, 2010).

A proporção entre amilose e amilopectina varia de acordo com a fonte vegetal de origem, geralmente o percentual de amilose fica entre 20 e 30% e se deve a diferenças nos grânulos de amido. Essa variação irá conferir propriedades funcionais distintas para os materiais formados, sendo que sabe-se que amidos com alto teor de amilose formam filmes com maior facilidade (WEBER, 2009).

3.2.1 Grânulos de amido

A forma e a estrutura cristalina dos grânulos de amido fazem com que eles sejam divididos em três grupos: A, B e C, sendo que esses grupos são característicos do vegetal de origem. A é o grupo que engloba o amido encontrado na maioria dos cereais e também na mandioca, apresenta estrutura rígida devido à formação de duplas hélices; B é aquele observado em alguns tubérculos, na banana verde e nos amidos de milho, tem estrutura hexagonal em cujo centro são alojadas moléculas de água, o que lhe confere menor rigidez; e C é encontrado em amidos de leguminosas e sementes, constituindo uma combinação dos tipos A e B. Os

processos físicos e biológicos envolvidos na síntese dos grânulos é que são os responsáveis pelas diferentes estruturas dos grânulos de amido observadas (LOBO et al., 2003; MARQUES, 2005; MALI et al. 2010). Devido ao caráter semicristalino, os grânulos de amido apresentam birrefringência (cruz de malta) quando observados ao Microscópio ótico sob luz polarizada (MALI et al., 2010). Na Figura 4 pode-se observar uma micrografia dos grânulos de fécula de mandioca sob luz normal (direita) e sob luz polarizada (esquerda), onde se define sua estrutura cristalina.

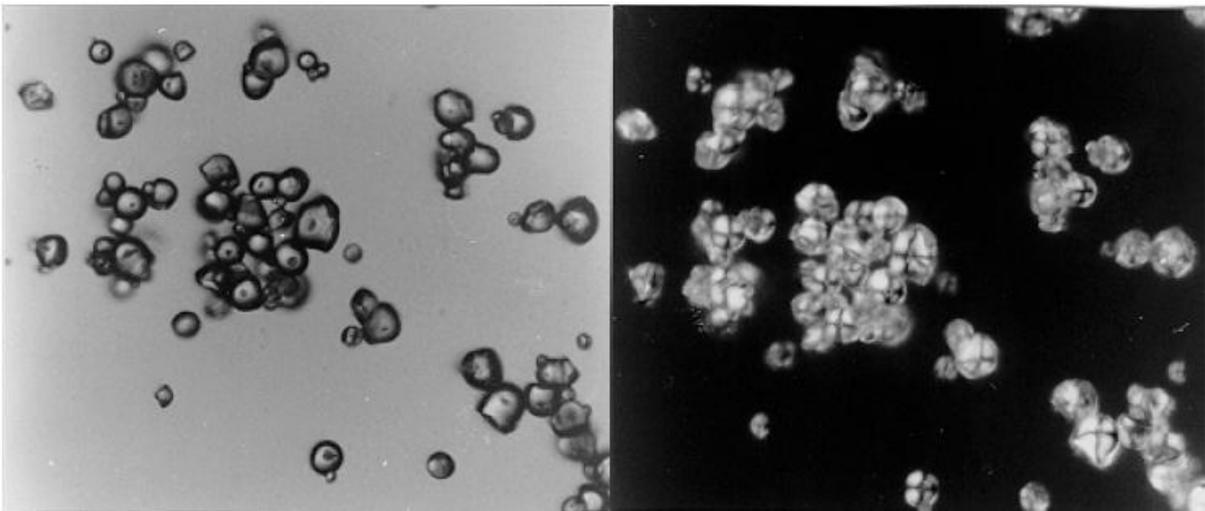


Figura 4. Esquerda: Micrografia em luz normal (100x) do amido de mandioca nativo. Direita: mesmo amido da figura anterior, sob luz polarizada (100x) demonstrando a integridade cristalina.

Fonte: ZAMBRANO et al., 2001.

3.2.2 Gelatinização do amido

Quando o amido é aquecido em presença de excesso de água e acima de uma temperatura característica, seus grânulos sofrem mudanças estruturais envolvendo a ruptura das ligações de hidrogênio, responsáveis pela estabilização da estrutura cristalina interna do grânulo. Ao continuar o aquecimento, a região cristalina se desfaz e a água entra no grânulo forçando este a se romper. Esta ruptura do grânulo de amido faz com que haja desaparecimento da cruz de malta (perda da birrefringência) e liberação lenta da amilose, que se solubiliza no meio (LOBO et al., 2003; MARQUES, 2005; VICENTINI, 2003). Na Figura 5 o processo de gelatinização está esquematizado.

As moléculas de amilose orientam-se paralelamente uma à outra, permitindo o aparecimento de ligações de hidrogênio entre as hidroxilas de moléculas vizinhas,

enquanto que as moléculas de amilopectina se sobrepõem nessa solução enriquecida de amilose. A consequência direta dessas modificações é a diminuição da afinidade do polímero pela água, resultando em filmes estáveis e flexíveis (BOBBIO & BOBBIO, 1995 apud VICENTINI, 2003). Neste estágio, então, forma-se uma suspensão viscosa mais acessível à ação das enzimas, esse processo é chamado de gelatinização (LOBO et al., 2003; SILVA et al., 2004). As características visco elásticas do gel estão diretamente ligadas à presença de amilose e amilopectina. Então, géis de diferentes origens terão diferentes propriedades visco elásticas, a cinética de gelatinização depende da concentração de amilose liberada (MARQUES, 2005). O processo de gelatinização poderá originar filmes de amido posterior a evaporação do solvente utilizado.

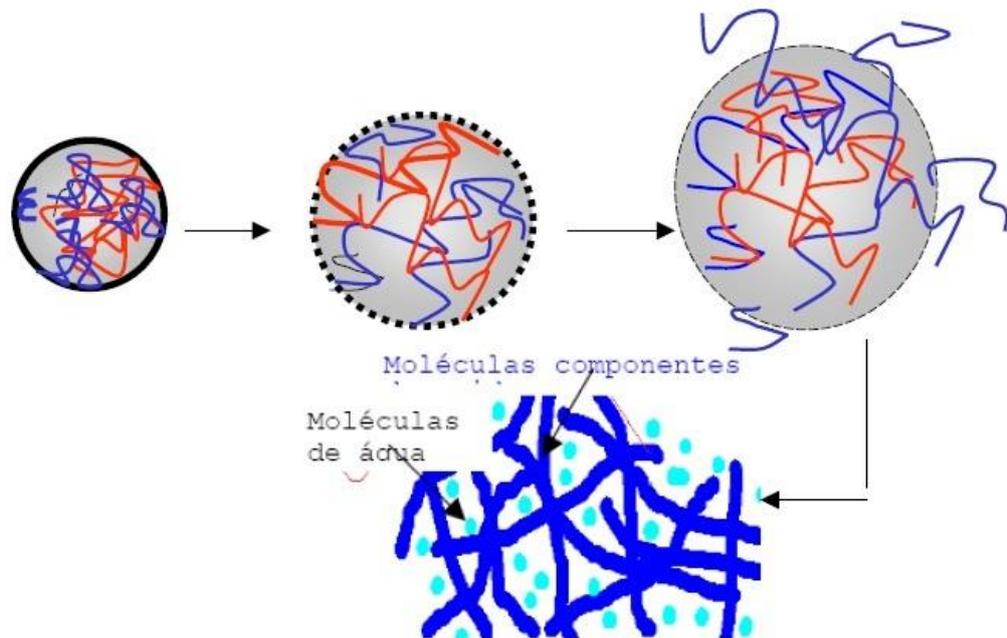


Figura 5. Ilustração do processo de gelatinização que ocorre com os grânulos de amido. A molécula da amilose (em azul) é liberada do grânulo para dar origem à rede que formará o gel. As linhas vermelhas representam a amilopectina.

Fonte: MARQUES, 2005.

3.2.3 Filmes de amido

Biofilmes são filmes finos preparados a partir de materiais de origem natural, que agem como barreira a elementos externos e podem proteger o produto embalado de danos físicos e biológicos, aumentando, dessa forma, sua vida útil

(HENRIQUE et al, 2008; ALMEIDA, 2010). Algumas de suas possíveis propriedades são: retardo de transporte de gases, retardo da migração de óleos, gorduras ou água, fortalecimento da integridade estrutural, retenção de compostos aromáticos, podendo carregar aditivos alimentícios ou com atividade antimicrobiana ou antifúngica com liberação controlada sobre o produto ao qual foi aplicado (ASSIS et al., 2008 apud ALMEIDA 2010).

Esses filmes vêm sendo aplicados, na expectativa de agregar valor farmacotécnico a formulações, no que diz respeito às características estéticas, mascarar sabores e odores desagradáveis. Também são utilizados para proporcionar efetivo controle sobre a cinética de liberação de fármacos (ARIENTE et al., 2005).

Os biofilmes de amido podem ser preparados pelo método de *casting*, a partir da gelatinização de uma dispersão aquosa de amido formando uma solução filmogênica, que em seguida é aplicada sobre um suporte e é seca para evaporação do solvente (HENRIQUE, et al., 2008; VICENTINI, 2003; MARQUES, 2005; MALI, 2010). A espessura dos filmes formados assim como a umidade relativa são parâmetros importantes no processo de formação dos filmes, pois influenciam diretamente as propriedades de barreira a gases e vapor de água e as propriedades mecânicas (MALI et al.,2010). A qualidade dos filmes obtidos dependerá ainda da temperatura, taxa de aquecimento, concentração da solução e natureza do solvente utilizado (BIANCHI, 2002).

3.2.4 Propriedades de barreira de biofilmes

Um parâmetro importante na avaliação das propriedades de barreira dos biofilmes refere-se a sua espessura, consistindo em informação essencial para correta interpretação dos dados obtidos nos experimentos a que esses filmes são submetidos. Barreira é definida basicamente como a capacidade de uma embalagem de resistir à absorção ou à evaporação de gases e vapores, à permeação de lipídios e à passagem de luz, uma embalagem deve se apresentar como uma barreira eficaz que impeça ou dificulte o contato entre o ambiente externo e o produto em seu interior (SARANTÓPOULOS et al., 2002).

O transporte de massa através de um filme pode acontecer por difusão, solubilidade e/ou por permeabilidade. A difusão é um processo dependente do

tamanho da molécula de entrada e da estrutura da matriz polimérica, ela acontece devido aos espaços vazios existentes entre os segmentos das cadeias da matriz pelos quais o permeante se desloca além do gradiente de concentração do permeante (MALI, 2010; MARQUES, 2005).

A solubilidade refere-se ao comportamento da molécula frente à superfície da matriz polimérica e também ao meio utilizado (solvente). A permeabilidade é o resultado dos efeitos conjuntos da solubilidade e da difusão, representando a taxa de transporte da molécula permeante (Miller & Krochta, 1997 apud Marques, 2005).

A permeabilidade ao vapor de água mede a facilidade com que vapores de água atravessam um filme, e é uma propriedade de conhecimento imprescindível em se tratando principalmente de biofilmes, pois nestes, na grande maioria das vezes, essa taxa é elevada, o que representa desvantagem em seu uso como embalagem externa (MALI, 2010; MARQUES, 2005).

3.2.5 Agentes plastificantes

A adição de agentes plastificantes em biofilmes faz-se necessária devido à baixa resistência mecânica destes materiais, melhorando a flexibilidade, tenacidade, tração e resistência ao impacto (JENSEN et al., 2009; ALVES et AL, 2009). Eles reduzem as forças intermoleculares e aumentam a mobilidade das cadeias dos polímeros, tornando-os borrachentos (MALI, 2010; JACOB, 2006).

Os agentes plastificantes que vem sendo empregados em biofilmes são da classe dos polióis, sendo exemplos o glicerol e o sorbitol. Uma desvantagem do uso destas moléculas é que, por terem grupos OH em sua estrutura apresentam muita afinidade pela água. Dessa maneira os materiais formados com esses agentes plastificantes apresentam uma limitação quanto ao uso em embalagens externas, por exemplo. Também é importante ressaltar que a molécula de água também pode atuar como agente plastificante, dependendo da sua concentração no material (MALI, et al., 2010; MARQUES, 2005).

O sorbitol, também chamado de D-glucitol, cuja fórmula química é $C_6H_{14}O_6$, apresentado na Figura 6, ocorre naturalmente em algumas frutas e é produzido comercialmente pela redução da glicose (DRUG, 2010). Tem sido bastante utilizado na fabricação de filmes à base de amido e aparece em trabalhos como os de Vicentini, 2003, Marques, 2005, Lima, 2006 e Lima et al, 2007.

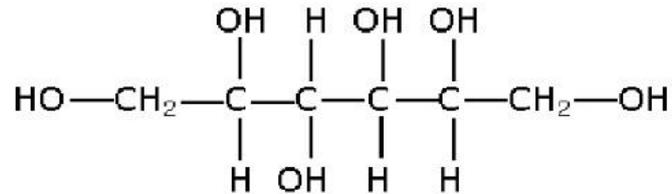


Figura 6. Fórmula estrutural do Sorbitol ou D-glucitol.

Fonte: Drug, 2010.

3.2.6 Ultrassom

O uso do ultrassom muitas vezes se faz necessário na elaboração de filmes de amido, devido à dificuldade de dissolução destes em água, principalmente por causa do tamanho de suas moléculas. O tratamento de ultrassom possibilita a desintegração dos grânulos do amido com conseqüente formação de uma solução filmogênica homogênea, sem a presença de fantasmas nas dispersões (CHENG et al., 2010), através da quebra do *cross-link* entre a amilose e a amilopectina.

Em suspensões o tratamento de ultrassom produz uma série de compressões e expansões rápidas no material produzindo a quebra de estruturas celulares. A técnica pode ser feita, principalmente, através de banhos ultrassônicos ou sistemas de *probe*. Nos banhos ultrassônicos, os transdutores localizados no fundo da carcaça metálica do equipamento, transmitem vibrações para o líquido (IZIDORO, 2011). Embora largamente utilizado, o banho produz um campo ultrassônico irregular pela interação entre ar e líquido.

O cisalhamento causado pelo tratamento ultrassônico influencia mais significativamente moléculas maiores, proporcionando redução da viscosidade (CHAGAS) e aumento da solubilidade, mesmo para dispersões com 10% de amido (CHENG et al, 2010).

Ainda não se conhece o mecanismo exato de quebra das cadeias dos polímeros em solução aquosa (PORTENLAENGER; EUSINGER, 1997 apud IZIDORO, 2011) para tal é interessante comparar o comportamento das soluções filmogênicas com e sem o tratamento ultrassônico.

3.3 FÉCULA DE MANDIOCA

De acordo com o IBGE (2010) a produção de mandioca no Brasil na safra 2011 está estimada em 27,1 milhões de toneladas, apresentando variação positiva

de 9,2% em relação à safra de 2010, em área da ordem de 1,9 milhões de hectares, 5,1% maior do que a área plantada em 2010.

A mandioca tem três principais potenciais de uso e no processo de fabricação resulta em diversos tipos de fécula e farinha (GOEBEL, 2005 apud ARIENTE et al.,2005):

- Mandioca de mesa e mandioca industrial;
- Amiláceos/fécula:
 - Fécula fermentada (polvilho);
 - Fécula in natura (papel, álcool, fermento químico, goma para tecidos, tapioca/sagu);
 - Fécula modificada (dextrina: papelão; pré-gelatinizados: pudins, sorvetes, gelatinas; glucose: xarope; sorbitol: adoçante; vitamina C; plásticos biodegradáveis).
- Farináceos, farinha não temperada e farinha temperada.

De acordo com a Legislação Brasileira (BRASIL, 1978 apud VICENTINI, 2003) fécula refere-se à substância amilácea extraída das raízes, tubérculos e rizomas de plantas, enquanto que amido é o termo utilizado quando a extração é feita a partir de grãos de cereais. Leonel et al. (2000) afirma que a fécula de mandioca é proveniente de um processo que envolve a lavagem e o descascamento das raízes da mandioca, ralação, solubilização do material e secagem. De acordo com Rosenthal et al., citado por Sarmiento (1997), os grânulos de amido da fécula de mandioca classificam-se em geral no tipo C, sendo constituídos por 90% de cristalinidade do tipo A e 10% do tipo B. Muitos estudos estão sendo feitos utilizando-se o amido/fécula de mandioca como fonte de polímero para a obtenção de materiais expandidos, semelhantes ao isopor, produtos prensados quando o material precisa ter alta resistência a choques e também filmes de amido, que podem ser comestíveis ou espessos (ABAM, 2006). Ainda segundo a ABAM (2006), a produção deste biopolímero (filme) apresenta, economicamente, alguns fatores negativos como sua baixa resistência à água (pois sofre deformação e degradação) e a necessidade do acréscimo de um impermeabilizante o que torna o processo ainda mais caro, tornando-o ainda inviável, mas representando uma possível alternativa futura.

3.4 PARACETAMOL

O paracetamol é uma substância orgânica da classe das amidas, obtida por acetilação do p-aminofenol, com ácido acético glacial e anidrido acético, e que está presente em medicamentos utilizados para combater dor e febre (analgésico-antipirético). Sua nomenclatura sistemática é N-(4-hidroxifenil) etanamida e sua fórmula molecular é $C_8H_9NO_2$, em sua estrutura química há a presença de grupos carbonila, hidroxila e nitrila, além de anel aromático, como pode ser observado na Figura 7 (ALVES, 2011).

É um medicamento que pode ser utilizado por todos os grupos de pessoas, mesmo aquelas alérgicas à aspirina ou que sofram de úlceras pépticas. Não existem efeitos colaterais quando ingerida a dose recomendada, nem interações com outros medicamentos (UFSC, 2011).

O paracetamol é um pó branco, inodoro, ligeiramente solúvel em água à temperatura ambiente, mas completamente solúvel em água fervente (ANICETO et al, 2002). É facilmente solúvel em etanol e em hidróxido de sódio, enquanto que praticamente insolúvel em clorofórmio e éter (UFRN, 2006). Será utilizado como fármaco-modelo no estudo da cinética de liberação controlada nos filmes gerados, assim como feito no trabalho de Lima, 2006.

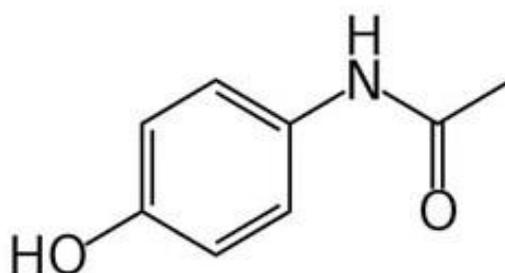


Figura 7. Fórmula Estrutural do Paracetamol.

Fonte: Alves, 2011.

A quantificação do fármaco incorporado às matrizes de filmes produzidos pode ser feita através de medidas de absorvância, considerando para isso a absorvidade molar do paracetamol. Estudos realizados indicaram que a incorporação desse fármaco em matrizes poliméricas reticuladas ficou entre 77 e 82% (LIMA, 2006).

3.4.1 Medidas de absorvância

A efetividade da incorporação do fármaco à matriz polimérica será avaliada pela liberação do fármaco da matriz em solução tampão, em intervalos de tempo regulares e posterior leitura da concentração em Espectrofotômetro.

Ensaio de dissolução de fármacos devem ser feitos em meios que permitam uma condição similar às condições corporais, para que o estudo apresente resultados confiáveis (RAFFIN, 2007). Dessa forma pode ser utilizada uma solução tampão salina, constituída por cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio dibásico heptahidratado e fosfato monopotássico, em água deionizada, onde o pH fica em torno de 7,4 (LIMA, 2006).

Durante o experimento é importante que seja mantida condição *sink*, na qual o máximo de concentração do fármaco equivale a 10% da concentração de saturação do meio de dissolução, evitando dessa forma que a dissolução aconteça de forma muito lenta, e havendo por consequência mudança no equilíbrio da dissolução do fármaco (MARCOLONGO, 2003). A condição *sink* pode ser alcançada procedendo-se da seguinte forma: ao se tirar uma alíquota do meio, para fazer as leituras no Espectrofotômetro, acrescentar-se o mesmo volume de solução tampão, mantendo o volume total constante.

Ao se utilizar o Espectrofotômetro para quantificação do paracetamol que sai da matriz, não será necessário acrescentar qualquer agente cromogênico, pois a própria ressonância do anel do paracetamol o constitui como um cromóforo. Cromóforo é o nome dado a um grupo insaturado e covalente, que é o responsável pela absorção eletrônica. Quando um heteroátomo (O, N, S, Cl, etc) com ao menos um par de elétrons livres está ligado a uma dupla ligação, o composto absorve em um comprimento de onda maior do que o do composto sem heteroátomo correspondente, a esse átomo chama-se auxocromo (intensificador de cor). (ALLINGER et al, 1976)

A absorção molecular na região do ultravioleta e do visível depende da estrutura eletrônica da molécula e, em se tratando especificamente da espectrofotometria no ultravioleta, ela é limitada na maior parte, aos sistemas conjugados (aqueles cujos átomos estão ligados através de ligações simples e duplas alternadas). (SILVERSTEIN, 1979) A intensidade de uma absorção pode ser expressa em transmitância (T), definida como:

$$T = I/I_0 \quad (1)$$

em que I_0 é a intensidade de energia radiante que incide na amostra e I a intensidade de radiação que emerge da amostra, porém, uma expressão mais conveniente para a intensidade de absorção é obtida da Lei de Lambert-Beer:

$$A = \varepsilon \cdot b \cdot c \quad (2)$$

Nessa equação, o termo ε é chamado de absortividade molar, e é uma propriedade intensiva à substância analisada, b é o caminho óptico através da amostra, sendo que esse caminho é determinado pela célula utilizada na leitura no Espectrofotômetro, e c é a concentração dessa substância (EWING, 1972). As células utilizadas na determinação de espectros em solução possuem caminho óptico variante de 1 a 10 cm, mas as mais utilizadas são quadradas, com largura de um centímetro e feitas de quartzo (CIENFUEGOS, 2000).

Um espectro de absorção de uma substância é um gráfico que relaciona a absorbância da solução à variação do comprimento de onda nos limites da região do espectro eletromagnético considerado. O objetivo de elaborar uma curva de absorção espectral é a de possibilitar uma avaliação da região espectral correta (CIENFUEGOS, 2000).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 PREPARO E AVALIAÇÃO DOS FILMES

Os filmes foram preparados a partir de soluções aquosas de fécula de mandioca nas concentrações de 2,5% (m/m) e 5% (m/m). Esses valores foram definidos a partir de ensaios preliminares, nos quais se verificou que estas concentrações formaram filmes de melhor qualidade, em termos de homogeneidade e facilidade de desprendimento das placas. Em seguida, foram adicionadas gotas de sorbato de potássio com o objetivo de inibir o crescimento de bolores e leveduras, e o sorbitol em concentração de 1% (m/m) em relação à massa de fécula seca.

Essa solução filmogênica foi aquecida em banho-maria e sob agitação até 85°C, a fim de efetivar o processo de gelatinização. Quando o aquecimento foi desligado, manteve-se apenas a agitação com o objetivo de que a solução resfriasse lentamente (até próximo a 35°C) possibilitando vertê-la em placas de acrílico (50 mL por placa), posteriormente levadas à capela de exaustão por um período entre 24 e 48 horas para evaporação do solvente (método de *casting*). Essa metodologia de preparo está descrita em diversos trabalhos, tais como: MARQUES, 2005, LIMA, 2006, JENSEN et al., 2009, MALI, 2010 e COIMBRA, 2010.

Os filmes aos quais se adicionou o fármaco tiveram procedimento de preparo idêntico ao descrito anteriormente e congênere àquele adotado por Lima (2006). Sendo que, antes de verter a solução nas placas adicionou-se 2,5 mg/mL de paracetamol e manteve-se a agitação por períodos de 10 minutos, 1:30 h ou 3h a fim de homogeneizar a solução.

A espessura dos filmes foi medida com um micrômetro digital marca Insize, modelo SL-M, em três pontos diferentes para cada fração do filme a ser utilizada.

4.2 PERMEABILIDADE A VAPORES DE ÁGUA

A permeabilidade dos filmes a vapores de água foi determinada gravimetricamente, segundo a metodologia descrita por Martin-Polo (1992 apud MARQUES, 2005, p 86) e Gontard (1991 apud VICENTINI, 2003). As temperaturas de secagem foram: 75°C / 24 h para filmes de amido puro e 35°C / 48 h para filmes com paracetamol.

O filme seco foi acoplado a uma célula vedada que continha em seu interior sílica também seca (UR 0%). Esse conjunto foi colocado em uma balança analítica, ambientada previamente com água destilada (UR 100%) por 48 h. O ganho de massa de água foi anotado em intervalos de tempo de dois minutos. O esquema de montagem da célula está demonstrado na Figura 8.

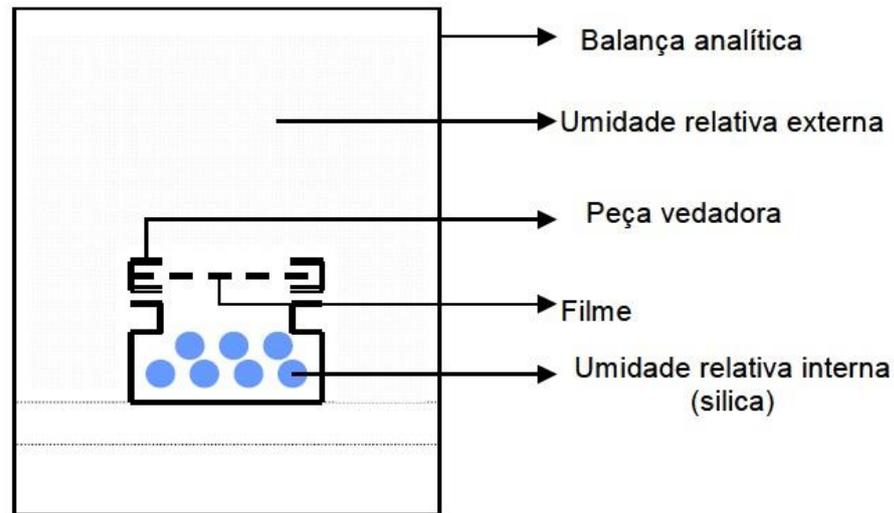


Figura 8. Esquema montado utilizando uma balança analítica para medir a taxa de transmissão e a permeabilidade a vapores de água.

Fonte: MARQUES, 2005.

A taxa de transmissão de vapores de água (TVA – $\text{g.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$) foi calculada utilizando a Equação 3 (MARTIN-POLO, 1992, apud MARQUES, 2005).

$$TVA = \frac{\Delta w}{\Delta t \cdot A} \quad (3)$$

Na Equação 3, $\Delta w/\Delta t$ é a quantidade de umidade absorvida pela sílica por unidade de tempo de transferência (g.s^{-1}) (MARQUES, 2005). A taxa de permeabilidade a vapores de água (PVA – $\text{g.m}^{-1}.\text{s}^{-1}.\text{Pa}^{-1}$) foi calculada segundo a Equação 4, na qual l é a espessura do filme (em metros), e p_1 e p_2 são as pressões de vapor da água no lado superior e inferior do filme dadas em Pascal (MARQUES, 2005).

$$PVA = \frac{(TVA) \cdot l}{(p_1 - p_2)} \quad (4)$$

4.3 ABSORÇÃO DE ÁGUA

A cinética de absorção de água pelos filmes foi estudada segundo metodologia adaptada de ANGLÈS & DUFRESNE (2000), na qual os filmes foram cortados em retângulos de 2cm^2 de área e secos durante 24 horas a 75°C em caso de filmes de amido puro e durante 48 horas a 35°C em se tratando dos filmes com paracetamol imobilizado. Posteriormente, mediu-se a massa dos filmes secos (M_0), que foram transferidos para um dessecador já ambientado por 24 horas com uma solução saturada de K_2CO_3 , preparada segundo metodologia descrita em Medeiros (2006). Em intervalos de tempo de 1 minuto o filme teve a sua massa mensurada (M_t) em balança analítica. Este procedimento foi repetido até a obtenção de uma massa constante (M_∞). A Equação 5 foi utilizada para determinar a taxa de absorção dos vapores de água (ANGLES & DUFRESNE, 2000).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \quad (5)$$

Na Equação 5, t é tempo, k é a constante de absorção do sistema e n é o expoente que caracteriza o mecanismo cinético de absorção a partir do qual é possível determinar a qual mecanismo cinético de absorção o sistema obedece, podendo ser:

- $n = 0,5$ um sistema com difusão Fickiana normal;
- $0,5 < n < 1,0$ difusão é anômala;
- $n = 1,0$, a cinética do sistema é chamada não-Fickiana.

Pode-se também avaliar, a água absorvida pelo filme, assim como feito em Corradini et al., 2008, através da Equação 6:

$$AA (\%) = \frac{(M_t - M_0)}{M_0} \cdot 100 \quad (6)$$

É possível quantificar a difusão de determinada massa de água considerando a espessura do filme (L), em função do tempo gasto. Para isso utiliza-se a Equação 7, onde D é o coeficiente de difusão, que pode ser obtido a partir do coeficiente angular de um gráfico $(M_t - M_0)/M_\infty$ versus \sqrt{t}/L (MARQUES, 2005).

$$\frac{(M_t - M_0)}{M_\infty} = \frac{2}{L} \sqrt{\frac{D}{\pi}} \cdot \sqrt{t} \quad (7)$$

4.4 TESTE DE INTUMESCIMENTO

O teste de intumescimento foi realizado segundo a metodologia descrita por Cavalcanti et al. (2004, apud ALMEIDA, 2010, p. 85) com alguns ajustes: inicialmente os filmes foram cortados em retângulos de 2cm² de área, secos a 75°C por 24h (amido puro) ou a 35°C por 48h (filmes com paracetamol). Depois de secos os filmes tiveram sua massa medida.

O teste propriamente dito englobou a imersão do filme seco em água destilada durante um minuto, ao término desse tempo o filme foi retirado da água com auxílio de uma pinça, tendo sido removido o excesso de água com papel absorvente. A massa do filme intumescido foi mensurada em balança analítica (ALMEIDA 2010).

O índice de intumescimento foi calculado a partir da Equação 8, para cada intervalo de tempo.

$$Ii = \frac{(Pf - Pi)}{Pi} .100 \quad (8)$$

Em que:

Pf = peso final do biofilme após hidratação

Pi = peso inicial do biofilme seco

4.5 QUANTIFICAÇÃO DO PARACETAMOL NA MATRIZ

A quantidade de Paracetamol incorporado foi calculada a partir da quantificação da liberação do fármaco contido nas matrizes, seguindo metodologia descrita por Lima (2006).

O Paracetamol foi quantificado utilizando uma solução tampão de fosfato, idêntica àquela citada por Lima (2006) em sua tese: para um volume de 500 mL de água destilada, 0,4 g de NaCl, 0,1 g de KCl, 0,72 g de Na₂HPO₄.7H₂O e 0,12 g de KH₂PO₄. Para que ocorra liberação do fármaco é preciso que ele se difunda através da matriz, para tal foi montado um aparato com a solução tampão sobre um agitador em que a barra magnética trabalhou na menor opção de velocidade.

Posterior à retirada de alíquotas da solução tampão com o filme imerso procedeu-se à leitura das absorbâncias em espectrofotômetro. A fim de possibilitar a quantificação do fármaco presente na amostra, primeiramente efetuou-se uma

varredura em espectrofotômetro marca Shimadzu, modelo UV1800, em corrida com passo de 0,5 nm, para soluções de paracetamol na solução tampão em diferentes concentrações, com o fim de averiguar o comprimento de onda de máxima absorção do analito (Figura 9).

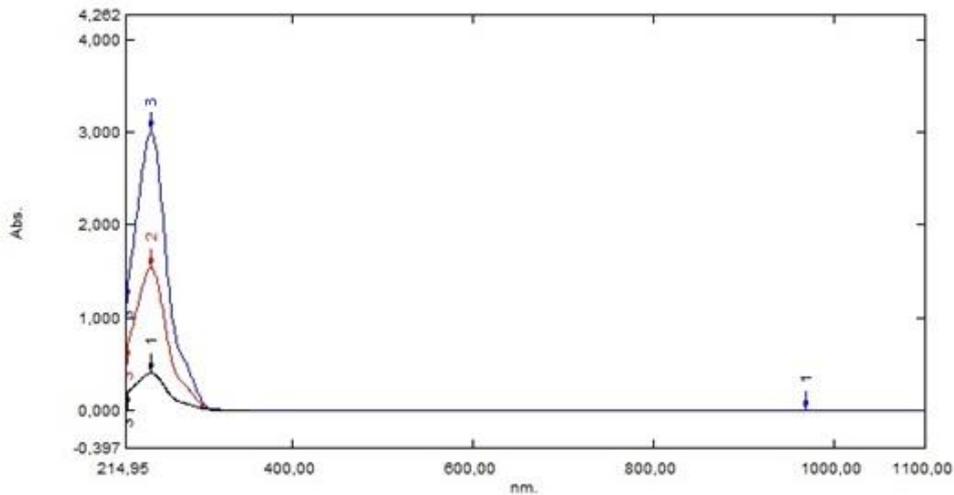


Figura 9. Espectro de varredura de Paracetamol em solução tampão em diferentes concentrações.

Também plotou-se uma curva padrão com os resultados obtidos do equipamento. O gráfico gera uma equação que permite relacionar concentração do fármaco e absorbância da solução estudada. Para tal, é preciso que a concentração do fármaco na solução estudada esteja dentro dos limites estipulados na confecção da curva, que pode ser observada na Figura 10.

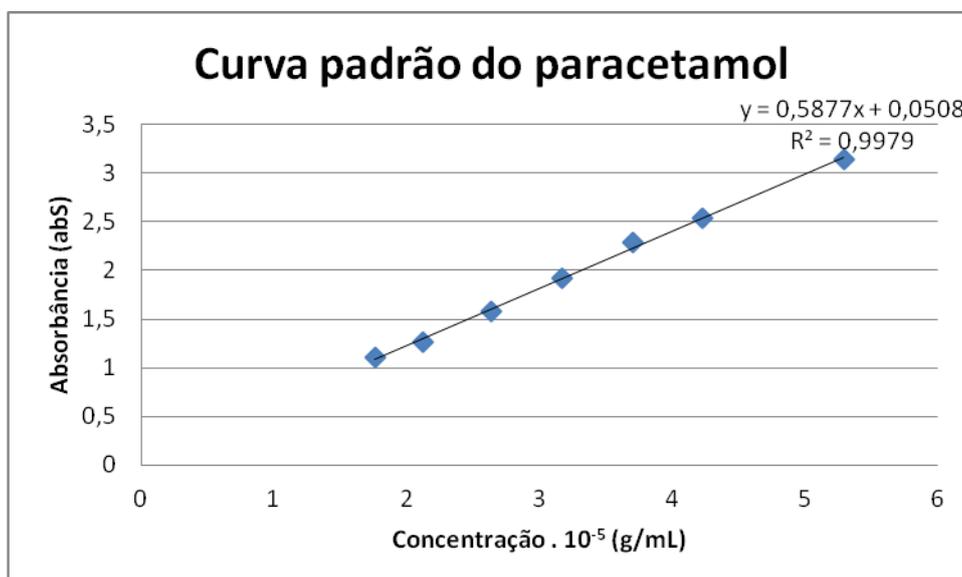


Figura 10. Curva padrão do paracetamol em solução tampão salina.

A equação gerada pelo gráfico é do tipo $y = ax + b$, onde y é a absorvância e x a concentração, e foi utilizada na quantificação do paracetamol. Essa curva pôde ser considerada bastante confiável, pois seus pontos ficaram muito coesos com boa adequação à linha de tendência, apresentando R^2 0,998.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 FILMES PRODUZIDOS

A princípio, foram testadas as concentrações 2,5% e 5% de fécula de mandioca. Já nos primeiros testes foi possível observar que a concentração de 5% se tornaria menos homogênea a solução filmogênica, característica esta indesejada. Melhores resultados, no sentido de homogeneidade do filme e facilidade de escoar as soluções para as placas de acrílico, foram conseguidos utilizando as concentrações de 2,5% e 1% de fécula.

Outro parâmetro testado foi o volume vertido nas placas. A princípio, foram vertidos 30 mL, mas observou-se que os filmes formados eram de baixa espessura o que tornava difícil sua retirada das placas. Optou-se então por verter 100 mL, porém o tempo de evaporação do solvente aumentou muito, o que levou possibilitou a contaminação por fungos. O volume que apresentou melhor resultados em termos de espessura dos filmes, facilidade de remoção das placas e tempo de evaporação do solvente foi de 50 mL.

Foram feitos testes de solubilidade do paracetamol em pó na água à 25°C e a 35°C, sob agitação, por um período de 1 hora. Observou-se que o paracetamol não se solubiliza completamente na água, nem sob agitação, nem sob leve aquecimento. Cogitou-se então utilizar paracetamol líquido, cuja fórmula traz alguns veículos dentre os quais metabissulfito de sódio, ciclamato de sódio, sacarina sódica, ácido cítrico, polietilenoglicol e alguns corantes (MEDICINANET, 2008), embora seja mais fácil a manipulação na forma líquida, os filmes formados ficam com aspecto oleoso o que inviabilizaria a quantificação da droga.

O procedimento seguido por Lima (2006) indica que seja utilizada agitação por três horas para uma incorporação eficiente da droga na matriz polimérica. Testou-se a eficiência do tempo de agitação na confecção do filme com fármaco, tendo sido utilizados os seguintes tempos: 10 minutos, 1:30h e 3h. Os filmes cuja solução permaneceu sob agitação com a droga nos tempos de 1:30h e 3h, apresentaram-se semelhantes, como pode ser observado na Figura 11, B e C, porém apresentaram melhor homogeneidade em relação àqueles em que a solução permaneceu menos tempo agitando (Figura 11, A). Neste último caso observou-se

nitidamente a formação de fase no filme formado. Os filmes com a droga ficaram mais quebradiços em relação aos de amido puro, independentemente do tempo de agitação da solução filmogênica com o fármaco, tornando muito difícil a remoção das placas sem seu fraturamento.

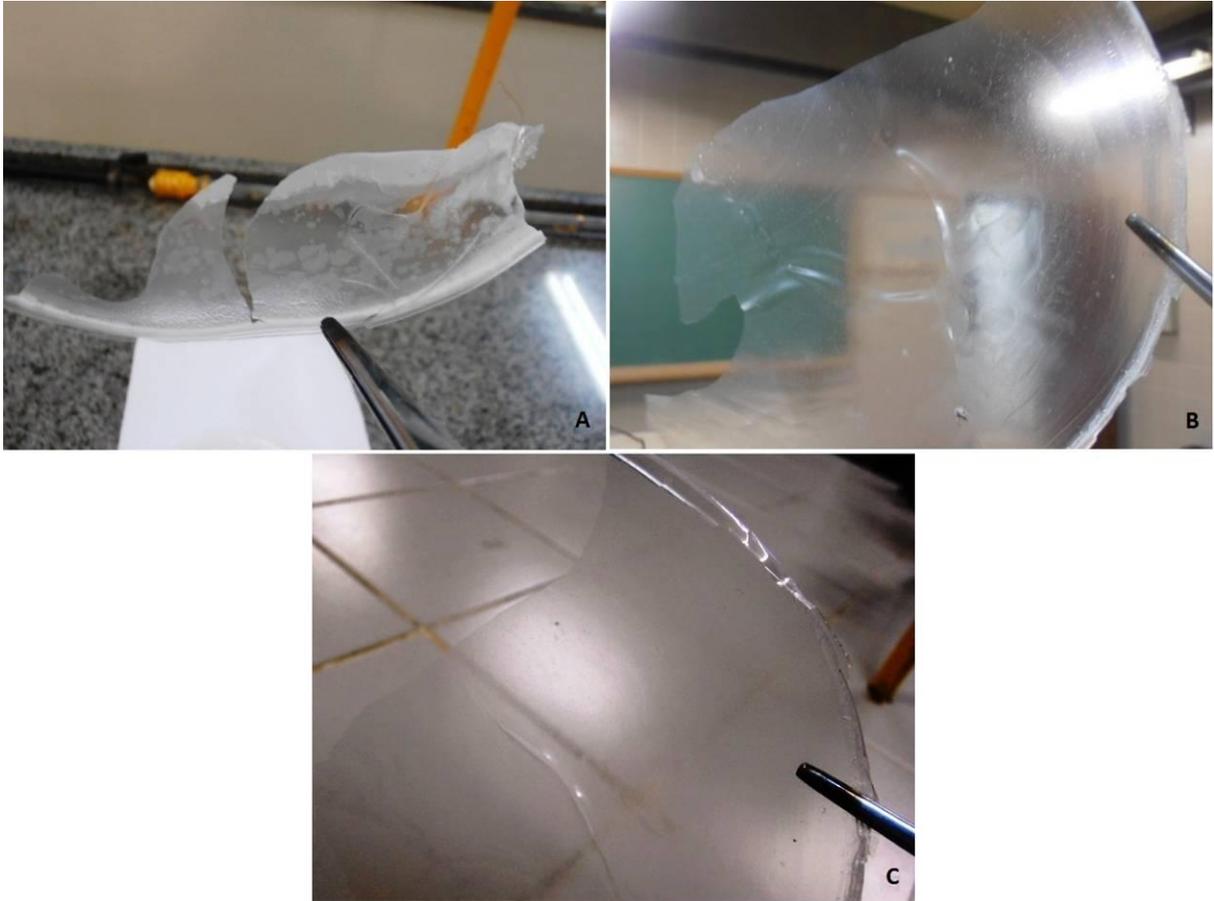


Figura 11. Filmes 2,5% de fécula, 1% de sorbitol e 2,5 mg/mL de paracetamol com tempos diferentes de agitação posterior a adição do fármaco. (A) Agitação por 10 minutos. (B) Agitação por 1 h 30 minutos. (C) Agitação por 3h.

Como tentativa de homogeneizar a droga na matriz polimérica utilizou-se o ultrassom Unique Ultrasonic Cleaner, modelo USC-2800 40kHz, por 5 minutos. Porém, em se tratando de filmes de amido puro, não se observa, nas concentrações de 1% e 2,5%, e com essa duração de aplicação, diferenças de solubilidade ou homogeneização com o uso do ultrassom, o que era o esperado. Cheng et al. (2010) asseguram que a viscosidade aparente de soluções filmogênicas de amido podem sofrer modificações para tempo maior do que 15 minutos (testes feitos para concentrações de amido superiores a 3%), não tendo qualquer efeito significativo em tempo menor.

Os filmes contendo paracetamol tratados com o ultrassom por 5 minutos se apresentaram mais homogêneos do que sem o tratamento, porém sua solubilidade em água aumentou, o que os torna inviáveis para a realização dos ensaios em água. Essa solubilidade elevada pode ser consequência da quebra de ligações no interior da matriz polimérica, tornando sua estrutura mais frágil, e também ao fato da molécula do fármaco ser hidrofílica. Considerando que o objetivo da incorporação do fármaco é o de estudar a cinética da sua liberação, é importante utilizar matrizes que se mantenham intactas durante o procedimento, o que torna os resultados mais confiáveis. Na Tabela 2 há uma relação dos filmes produzidos.

Tabela 2 – Relação dos filmes produzidos

Relação dos filmes produzidos					
Concentração de amido	Concentração de Sorbitol	Paracetamol (2,5mg/mL)	Tempo de agitação	Uso de Ultrassom	Total de filmes
1,0%	1%	Não	-	Não	9
2,5%	1%	Não	-	Não	9
1,0%	0	Não	-	Não	6
2,5%	0	Não	-	Não	6
1,0%	0	Não	-	Sim	3
2,5%	0	Não	-	Sim	3
2,5%	1%	Não	-	Sim	3
1,0%	1%	Não	-	Sim	3
1,0%	1%	Sim	10 min	Não	5
2,5%	1%	Sim	10 min	Não	5
1,0%	0	Sim	10 min	Não	3
2,5%	0	Sim	10 min	Não	3
2,5%	1%	Sim	10 min	Sim	3
1,0%	1%	Sim	10 min	Sim	3
1,0%	0	Sim	10 min	Sim	3
2,5%	0	Sim	10 min	Sim	3
2,5%	1%	Sim	3:00 h	Não	3
2,5%	1%	Sim	1:30 h	Não	3
					76

Os filmes que apresentaram melhores características visuais foram aqueles nos quais a concentração de fécula foi de 2,5% e a de sorbitol, 1%, portanto esses foram os filmes utilizados nos testes posteriores.

O uso do sorbitol se fez necessário devido aos filmes de amido puro ser muito quebradiços dificultando a manipulação. Sua concentração foi mantida constante nos filmes de 1 e 2,5%, e também foram feitos filmes sem o sorbitol apenas para possibilitar uma avaliação visual do efeito de sua adição. De acordo com o esperado, a adição do sorbitol, mesmo em baixa concentração promove aumento da maleabilidade do filme, pois promove o aumento da mobilidade entre as cadeias da matriz (volume livre). Este fato foi observado a partir da comparação entre filmes de mesma concentração com e sem sorbitol. Em concentração mais expressiva, o sorbitol promove alterações em parâmetros como o coeficiente e constante de difusão, pois ocorre um aumento na hidrofilia do sistema (LIMA, 2006) em comparação a um filme de amido puro, que apresenta difusão do tipo fickiana normal, e com o aumento da concentração de sorbitol pode fazer com que a difusão ocorra de forma anômala (MARQUES, 2005).

Segundo Henrique et al. (2008), a utilização do método de *casting* torna muito difícil o controle da espessura dos filmes, ainda mais neste trabalho, pois as placas utilizadas não se apresentavam suficientemente planas para controlar as espessuras dos mesmos. Dessa maneira, nos testes subsequentes utilizaram-se apenas as partes do filme onde se conseguiu manter uma espessura pouco variável.

5.2 PERMEABILIDADE

Teste primeiramente conduzido em filmes sem adição de fármaco, com área de exposição de 17,72 cm². A espessura média dos filmes utilizados 0,063 ± 0,01 mm.

O ganho de água pela sílica foi linear e apresentou boa adequação à linha de tendência (R^2 médio 0,9930), como é possível observar na Figura 12. A partir dos resultados obtidos no experimento pode-se calcular a TVA e a PVA do filme, utilizando as Equações 3 e 4, obtendo respectivamente, em média, $4,44 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ g.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$ e $9,09 \pm 1,68 \times 10^{-11} \text{ g.m}^{-1}.\text{s}^{-1}.\text{Pa}^{-1}$.

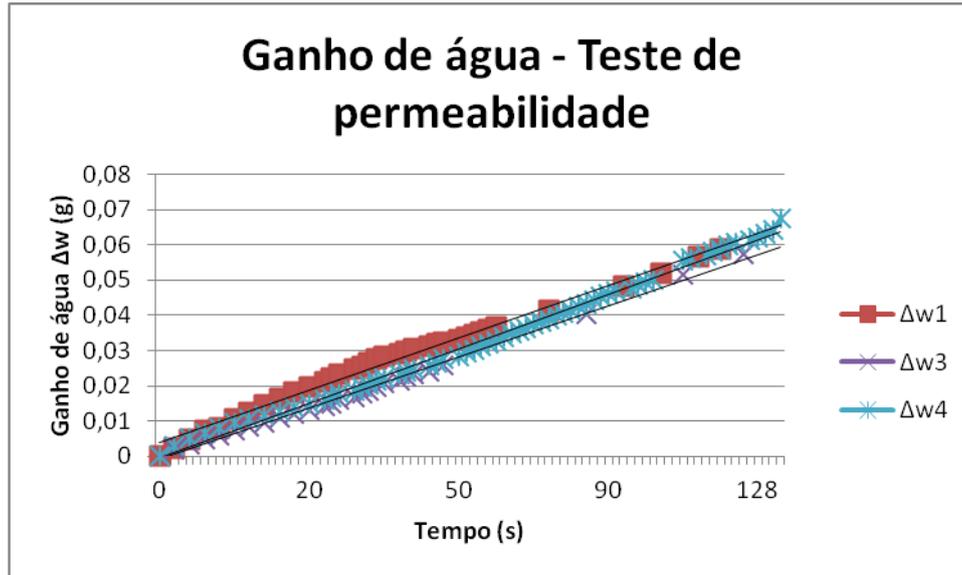


Figura 12. Ganho de água da sílica em teste de permeabilidade para filme 2,5% sem fármaco.

Posteriormente o teste foi feito para filmes com o fármaco imobilizado. Área de exposição $1,96 \text{ cm}^2$. A espessura média dos filmes utilizados $0,070 \pm 0,02 \text{ mm}$. O aumento de massa do sistema foi exponencial, como se pode atestar na Figura 13, apresentando dessa forma comportamento diferenciado em relação aos filmes sem o paracetamol. As TVA e PVA também foram determinadas, sendo, respectivamente, em média $31,58 \pm 6,72 \times 10^{-3} \text{ g.m}^{-2}.\text{s}^{-1}$ e $70,81 \pm 28,9 \times 10^{-11} \text{ g.m}^{-1}.\text{s}^{-1}.\text{Pa}^{-1}$.

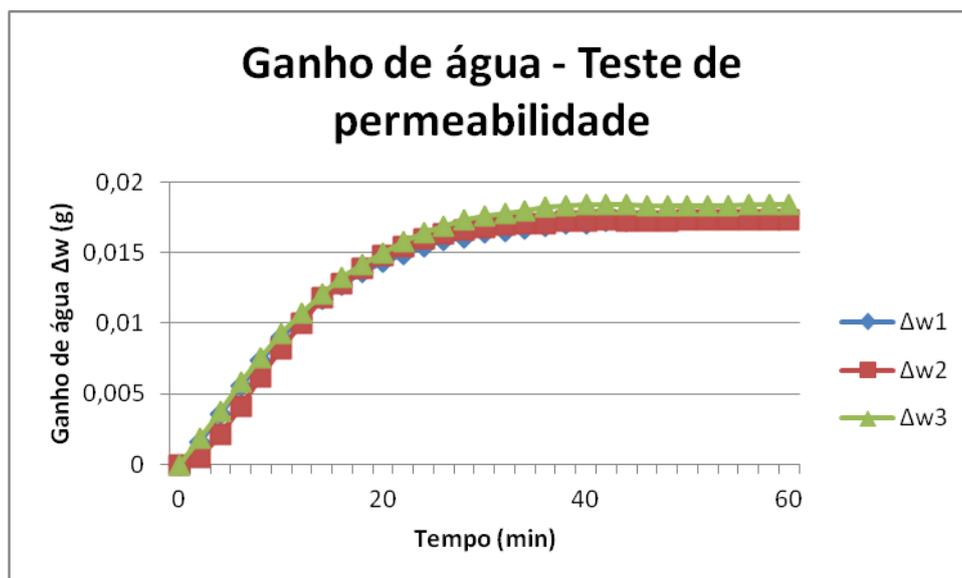


Figura 13. Ganho de água, teste de permeabilidade em filmes com 2,5% de fécula e 2,5 mg/mL de paracetamol.

Uma melhor comparação entre os resultados obtidos para os dois tipos de filme pode ser feita observando-se a Tabela 3. A análise dos resultados nos permite observar que, embora houvesse variação em se tratando do mesmo filme, a TVA e a PVA ficaram com a mesma ordem exponencial. Os filmes com o fármaco imobilizado tiveram comportamento diferente daqueles sem a droga, apresentando permeabilidade 10 vezes maior, o que pode ser explicado pela presença de hidroxila na molécula do fármaco, que, unida à hidrofília natural do amido, parece ter ação sinérgica.

Tabela 3 – Resultados do teste de permeabilidade em filmes com e sem fármaco imobilizado

Resultados obtidos nos testes de permeabilidade em filmes 2,5%								
Sem Paracetamol				Com Paracetamol				
L	R ²	TVA	PVA	L	TVA	PVA		
(mm)		(g.m ⁻² .s ⁻¹)	(g.m ⁻¹ .s ⁻¹ .Pa ⁻¹)	(mm)	(g.m ⁻² .s ⁻¹)	(g.m ⁻¹ .s ⁻¹ .Pa ⁻¹)		
1	0,058	0,9890	4,61 . 10 ⁻³	9,02 . 10 ⁻¹¹	1	0,082	26,20 . 10 ⁻³	67,56 . 10 ⁻¹¹
2	0,056	0,9955	4,21 . 10 ⁻³	7,45 . 10 ⁻¹¹	2	0,047	29,42 . 10 ⁻³	43,66 . 10 ⁻¹¹
3	0,076	0,9945	4,50 . 10 ⁻³	10,81 . 10 ⁻¹¹	3	0,082	39,12 . 10 ⁻³	101,2 . 10 ⁻¹¹

No trabalho de Marques (2005), a permeabilidade a vapores de água (PVA) para filmes de amido puro foi determinada como sendo $2,57 \cdot 10^{-11} \text{ g.m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$.

Comparando-se o resultados obtido para permeabilidade de filme de amido sem fármaco com a PVA dos polietilenos de alta e baixa densidade (PEAD e PEBD), respectivamente $2,19 \times 10^{-13}$ e $8,61 \times 10^{-13} \text{ g.m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{Pa}^{-1}$, citadas em Vicentini (2003), observa-se que a permeabilidade dos filmes de amido é cerca de 100 vezes maior. O que, ainda segundo Vicentini (2003), era o esperado pois a permeabilidade a vapores de água dos filmes de amido, em contraste com filmes de outros materiais, é bastante elevada. Por consequência a permeabilidade dos filmes de amido com o fármaco em relação ao PEAD e PEDB é cerca de 1000 vezes maior, sendo essa característica desejável para uso em liberação controlada.

A permeabilidade é uma característica do filme de condições muito específicas como temperatura, umidade, espessura e diferença de pressão. Filmes hidrofílicos como é o caso de filmes de amido, frente a um aumento qualquer da atividade de água, têm sua difusividade aumentada pelo aumento da mobilidade das

cadeias do polímero, resultando principalmente em uma diminuição das propriedades de barreira do mesmo (VICENTINI, 2003).

A permeabilidade é uma propriedade importante a ser analisada quando se pretende utilizar um biofilme em embalagem externa, porém não deve ser vista como uma característica restritiva, pois biofilmes com alta permeabilidade podem ser utilizados em situações que essa característica seja interessante, como é o caso de embalagem para vegetais frescos (BARBOSA et al., 2011).

5.3 ABSORÇÃO

Os testes de absorção foram feitos em triplicata em UR de 43%, garantida por uma solução de carbonato de potássio feita segundo metodologia descrita em Medeiros (2006) e acondicionada em dessecador 48 horas antes do teste.

Primeiramente o teste foi feito utilizando-se filmes com concentração de fécula de 2,5%, sem fármaco, secos em estufa a 70°C por 24h, e com espessura média de 0,043mm.

O estudo da cinética de absorção de água pelo filme foi feito mediante à plotagem da razão entre M_t (massa do filme mais água absorvida) e M_∞ (massa do filme mais massa de água constante), *versus* tempo. Os gráficos das Figuras 14 e 15 possibilitam a observação da absorção, que aconteceu, em média, até próximo aos 20 minutos, com ganho de, aproximadamente, 3,57% de água.

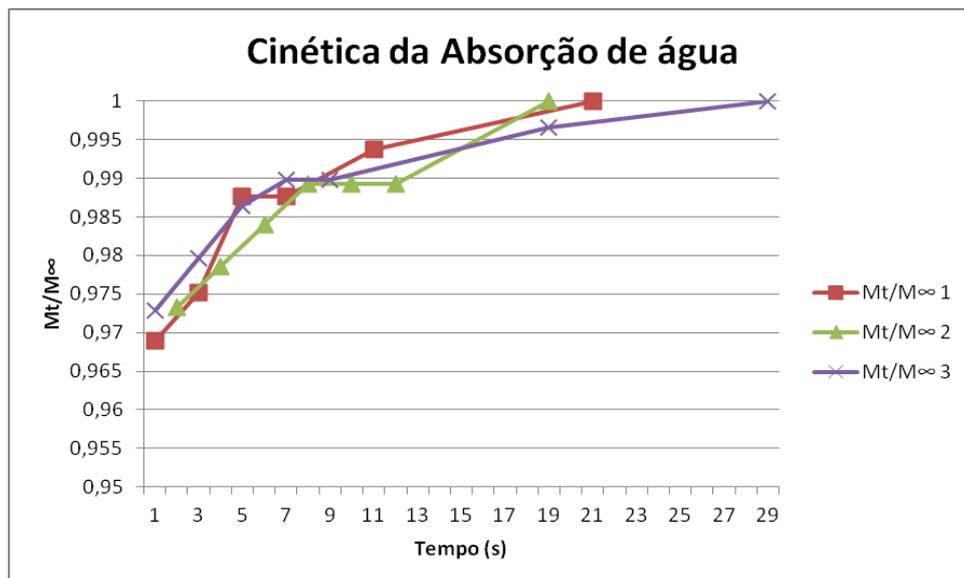


Figura 14. Cinética de absorção de água em UR de 43%.

No trabalho de Lima (2006), com filmes de alginato de sódio, nessa mesma UR, constatou-se absorção de 17% de água, valor bastante superior ao encontrado no presente teste. Marques (2005), com filmes de amido puro em UR de 84% houve absorção até em 17 minutos de um total de 7% de água, tendo essa cinética sido mais lenta quanto maior a concentração de sorbitol no filme e chegando ao máximo de 15% de água absorvida para tempo de 2h 20min na maior concentração de sorbitol (34%).

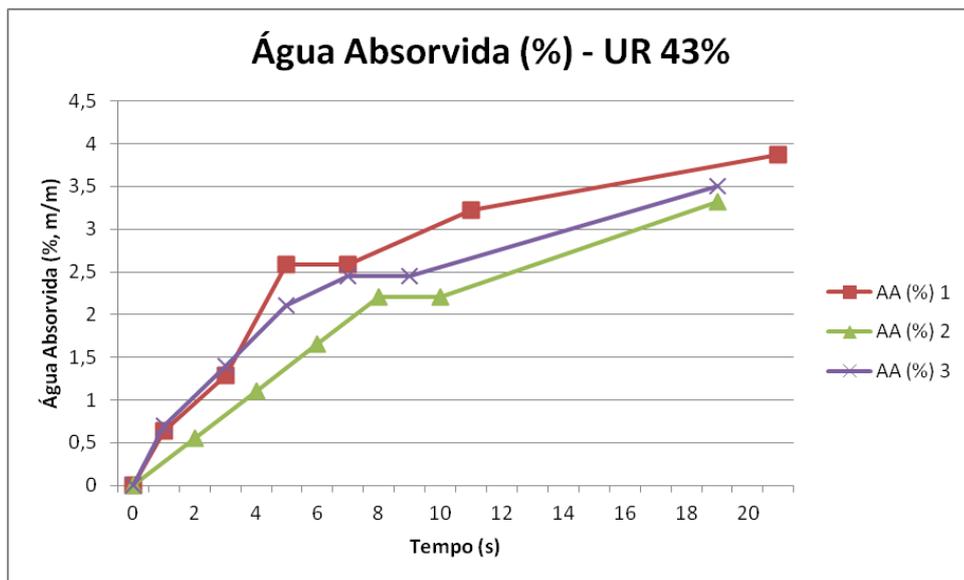


Figura 15. Água absorvida pelo filme 2,5% em UR 43%.

De maneira geral, para uma UR menor já era o esperado que houvesse menor absorção de água devido a menor disponibilidade de água no ambiente do dessecador, em comparação com o resultado de Marques (2005) citado anteriormente para filmes de amido puro, observa-se que o tempo máximo de absorção apresentou-se em um bom nível de semelhança.

A fim de determinar a constante de absorção do sistema (k) e o expoente que caracteriza o mecanismo de absorção (n) efetuou-se a linearização do gráfico da Figura 14, que resultou em segundo gráfico (como o da Figura 16) cuja reta é representada por uma equação do tipo $y = ax + b$, na qual y representa $\ln(Mt/M^\infty)$ e x representa o $\ln(t)$. O coeficiente angular (a) dessa equação, de acordo com a Equação 5, representa n e o coeficiente linear (b) será igual a $\ln K$. Os valores de n e K médios são respectivamente, 0,0097 e $0,93 \text{ s}^{-1}$, sendo que n é característico de

um sistema de difusão anômala. Os resultados obtidos individualmente nas triplicatas constam na Tabela 4.

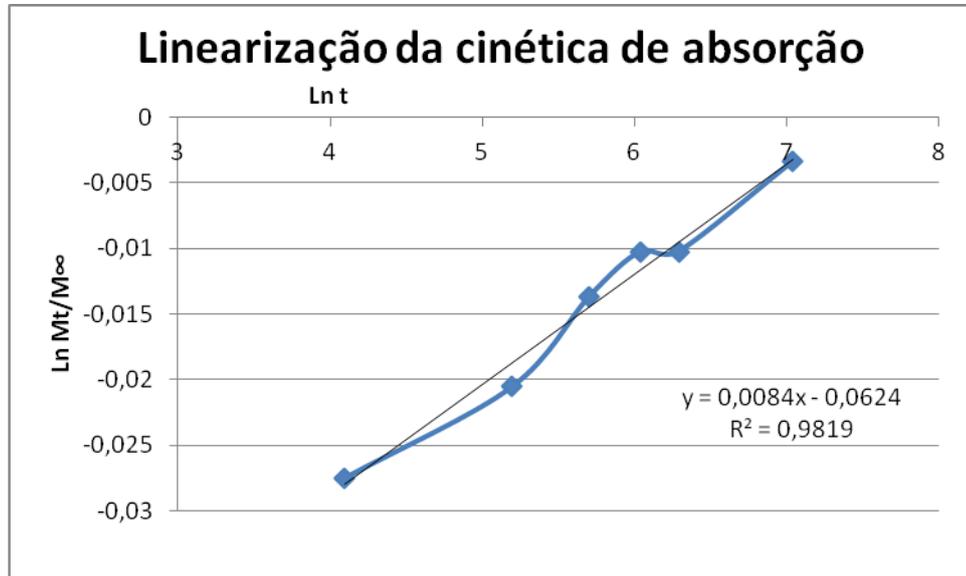


Figura 16. Linearização do gráfico da cinética de absorção de água em UR 43% para filmes de 2,5% de fécula de mandioca sem fármaco – Teste 3.

Para determinar o coeficiente de difusão é preciso utilizar a Equação 7. Ao plotar $(M_t - M_0)/M_\infty$ versus \sqrt{t}/L (Figura 17), o coeficiente angular da reta obtida será igual a $2\sqrt{D/\pi}$, o que possibilita a determinação de D , o coeficiente de difusão. Para estes testes em triplicata, D resultou em $2,88 \times 10^{-11} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, os resultados obtidos constam na Tabela 4.

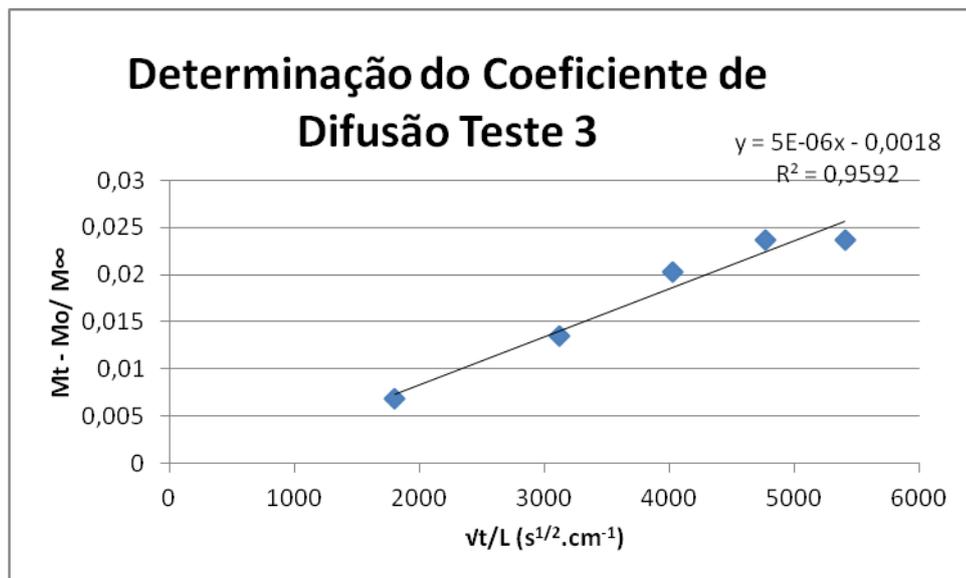


Figura 17. Gráfico para a determinação do Coeficiente de Difusão D – Teste 3. Filme sem fármaco.

A difusão é um dos parâmetros que regem o transporte através da barreira do biofilme. Ela quantifica a migração de átomos por meio de um material a fim de eliminar gradientes de concentração, através da lei de Fick da difusão em função do tempo (JACOB, 2006). No trabalho de Angles e Dufresne (2000), para compósitos de amido de batata e microfibrilas de celulose, D variou de 2 a $5 \times 10^{-10} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ para matrizes que não continham plastificantes e de $0,5$ a $1,0 \times 10^{-10} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ para matrizes contendo 30% de glicerol.

Em uma segunda etapa, foram utilizados os filmes 2,5% de fécula com o fármaco imobilizado. A absorção de água aconteceu até por volta dos 40 minutos, com ganho total médio em torno de 3,5% como pode ser observado nas Figuras 18 e 19.

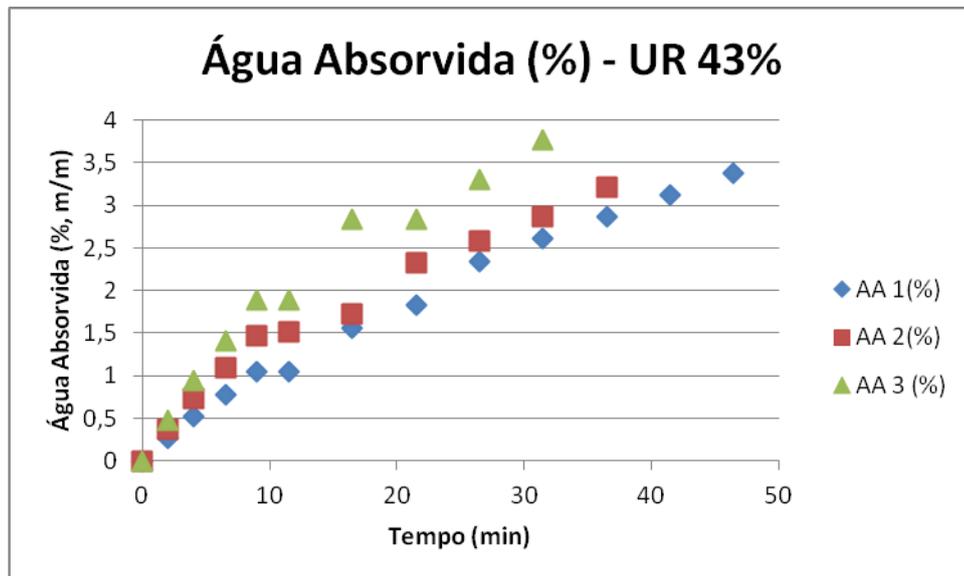


Figura 18. Água absorvida (%) em UR 43% para filmes com paracetamol.

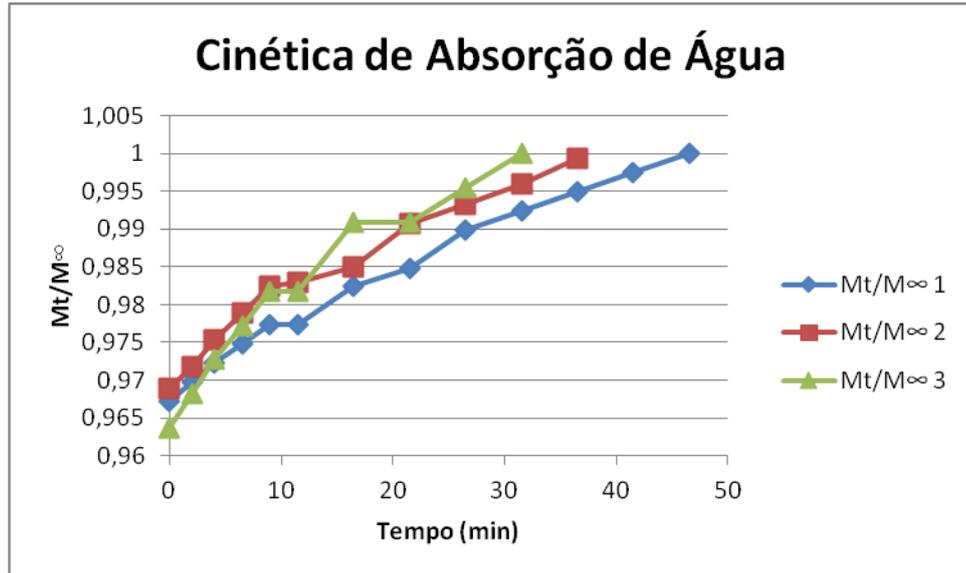


Figura 19. Cinética de Absorção de água – UR 43%, filmes com paracetamol.

Através da linearização dos dados constantes no gráfico da Figura 19, obtêm-se gráficos semelhantes ao da Figura 20. É possível obter então os valores para n e k , como já explicitado anteriormente. O resultado médio para n ficou sendo 0,0104 e k 0,9197 s⁻¹, os resultados obtidos em cada um dos testes da triplicata constam na Tabela 4.

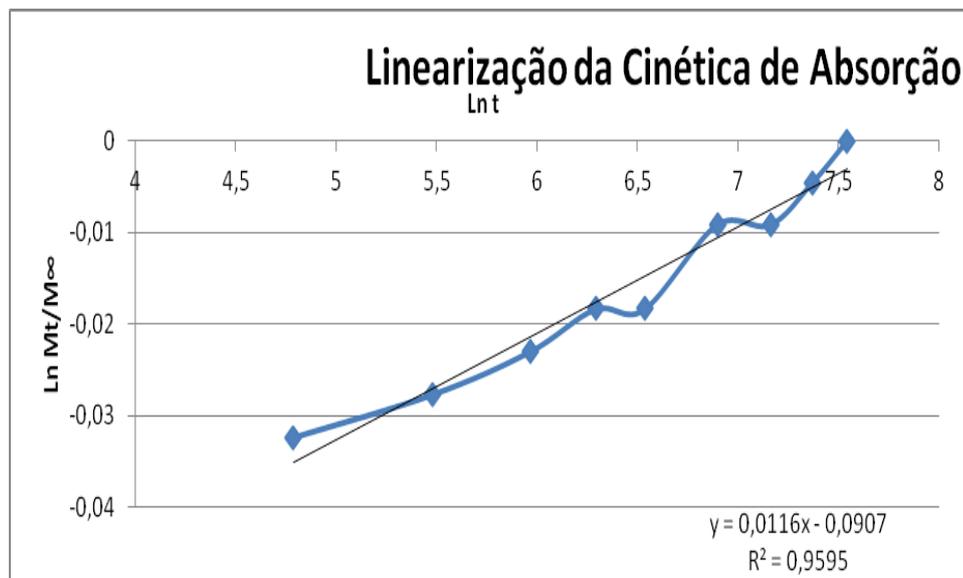


Figura 20. Linearização da cinética de absorção em UR 43%, filmes com paracetamol.

O coeficiente de Difusão D, em média foi determinado como sendo $2,02 \times 10^{-11} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, tendo ficado em mesma ordem do que aquele determinado para os filmes de amido sem a droga. A Figura 21 traz um exemplo dos gráficos gerados para o teste utilizando filme com paracetamol. A comparação entre os valores obtidos para filmes com e sem droga constam na Tabela 4.

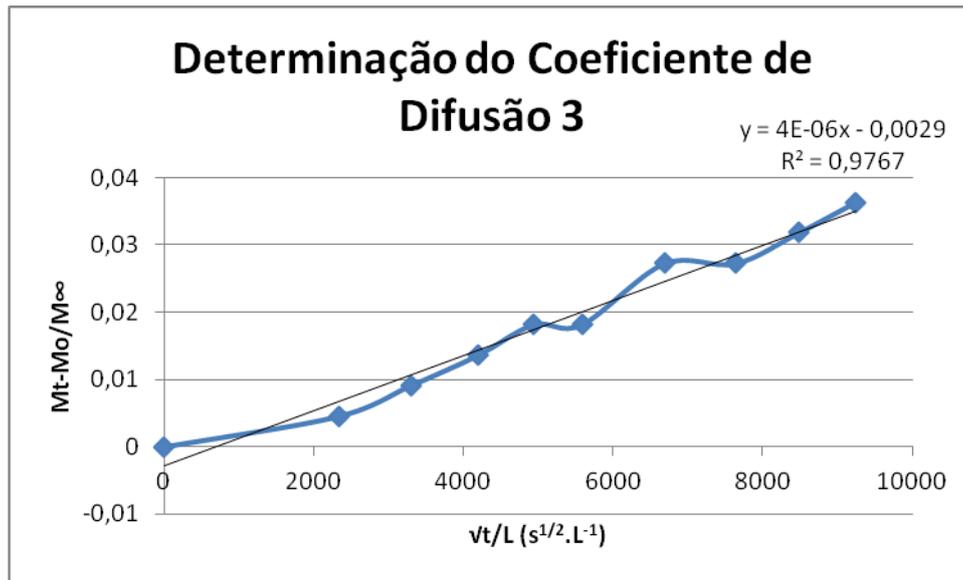


Figura 21. Determinação do coeficiente de difusão D para filmes com paracetamol

Tabela 4 – Resultados do teste de absorção para filmes 2,5% com e sem droga, em UR 43%

Amostras	Sem Fármaco				Com Fármaco			
	AA (%)	n	K (s ⁻¹)	D (x10 ⁻¹¹ cm ² .s ⁻¹)	AA (%)	N	K (s ⁻¹)	D (x10 ⁻¹¹ cm ² .s ⁻¹)
1	3,87	0,0109	0,9252	3,84	3,39	0,0101	0,9194	1,96
2	3,31	0,0097	0,9387	2,83	3,21	0,0094	0,9263	2,83
3	3,51	0,0084	0,9395	1,96	3,77	0,0116	0,9133	1,26

Como podem ser observados de maneira geral, os resultados obtidos para filmes com e sem droga, nos testes de absorção a UR 43% ficaram muito semelhantes, e os valores de n sugerem em ambos os casos, uma difusão anômala. Os valores do coeficiente de difusão D ficaram na ordem de 10^{-11} , o que leva a concluir que independentemente da adição de fármaco à matriz, em UR 43%, o comportamento da difusão de água nos interstícios da matriz permanece o mesmo antes e depois da adição de fármaco.

5.4 INTUMESCIMENTO

Este teste também foi feito em triplicata utilizando filmes 2,5% de fécula com e sem droga. O Índice de intumescimento (Ii) foi calculado a partir da Equação 8 para cada tempo e os resultados para os filmes sem a droga constam na Tabela 5.

Tabela 5 – Índice de Intumescimento (Ii) para filmes 2,5% sem a droga.

Tempos	Ii (%) 1	Ii (%) 2	Ii (%) 3
1 min	146,82	134,56	174,53
2 min	213,75	226,84	268,87
3 min	288,09	294,12	323,03
4 min	358,72	351,10	355,19
5 min	401,12	407,72	439,62
6 min	456,93	438,60	510,85
7 min	525,09	509,56	573,11

Pode-se observar que o filme ganhou mais de 5 vezes o seu peso em água (entre 509,56% e 573,11%) em apenas 7 minutos. Após esse tempo, o filme se solubiliza completamente, corroborando com o que Lima et al (2007) apresentam em seu trabalho com filmes não reticulados. Ainda segundo este autor a presença de sorbitol em maior concentração, unida à presença de agente reticulante poderia promover uma diminuição da razão de intumescimento do filme, devido a interação entre o plastificante e o reticulante.

Os filmes com a droga imobilizada não possibilitaram o teste de intumescimento, pois se rompiam logo no primeiro minuto de imersão deste em água, não possibilitando a quantificação da água absorvida o que pode ser justificado pela grande hidrofília da matriz e do fármaco.

5.5 QUANTIFICAÇÃO DO PARACETAMOL

Este teste foi feito em duplicata, utilizando volume de 500 mL de solução tampão.

As absorbâncias para leituras de menor e maior concentração foram respectivamente 0,179 A e 0,403 A. A varredura do espectrofotômetro gerou gráficos

condizentes com o aumento da concentração do analito em solução, no comprimento de onda pré-determinado (243nm – Figura 9), como se pode observar na Figura 22.

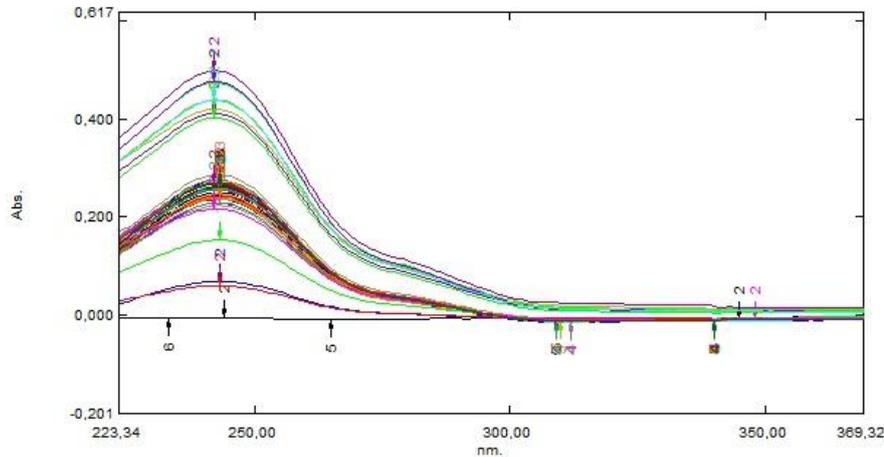


Figura 22. Espectro de varredura das alíquotas retiradas.

Um perfil da liberação do fármaco pode ser observado na Figura 23 e é dependente do intumescimento da matriz e da difusão do fármaco na mesma. Ao utilizar uma matriz polimérica como a utilizada nesse trabalho, sem reticulação e fortemente acessível à ação da água, apenas pode-se aferir a saída de um grande volume de fármaco logo nos primeiros dez minutos, sem a desestruturação da matriz, porém não servindo aos propósitos de liberação controlada.

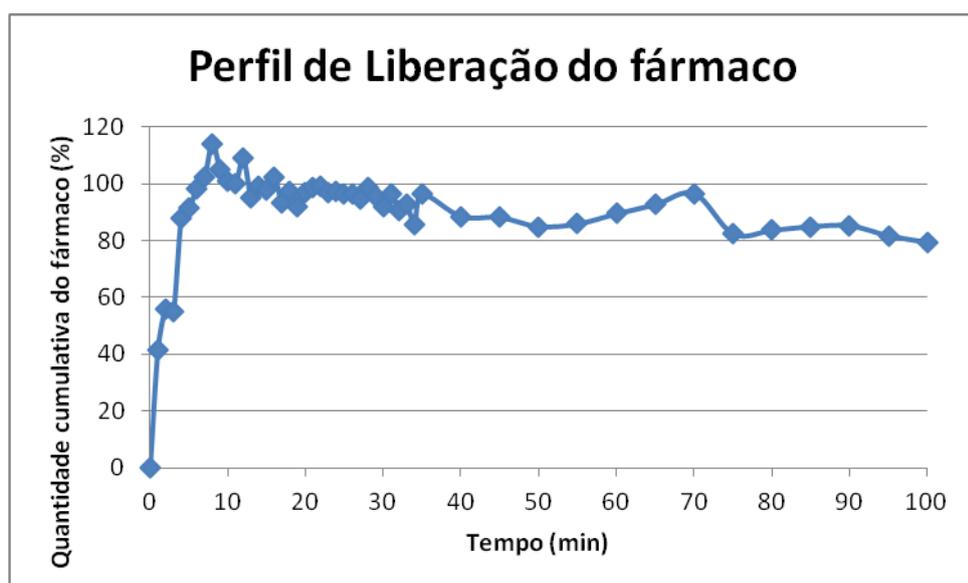


Figura 23. Perfil de liberação do paracetamol em matriz de fécula de mandioca 2.5% com 1% de sorbitol e 2,5mg/mL de paracetamol

6 CONCLUSÕES

Este trabalho possibilitou o estudo das propriedades de barreira de filmes de fécula de mandioca frente à água, além da cinética de liberação controlada de um fármaco modelo em solução tampão salina. O desenvolvimento desse trabalho permitiu a aplicação de muitos conceitos estudados nas disciplinas de Físico-química, Química analítica e Análise instrumental, além do incremento que as demais disciplinas da graduação fornecem como um todo. Possibilitou também, maior vivência em laboratório e desenvolvimento de habilidades no tratamento dos dados a fim de compará-los com aqueles que constam na literatura.

O uso de fécula de mandioca na confecção de biofilmes pode ser considerado viável. Os filmes preparados são altamente hidrofílicos, apresentando elevadas taxas de permeabilidade e de transmissão de vapores de água e mantendo-se estáveis durante poucos minutos no teste de intumescimento. A funcionalidade de biofilmes está relacionada às propriedades de barreira. Uma alternativa para a melhoria das propriedades dos filmes gerados é o uso combinado com outros polímeros na formação de blendas poliméricas, selecionados de acordo com as características que se quer ressaltar, tais como melhor flexibilidade, maior resistência à ação da água, e permissividade seletiva a gases específicos.

A utilização de fécula de mandioca na confecção de filmes ou bandagens para imobilização de drogas ainda exige muito estudo, sendo que em sua forma pura não se apresenta interessante para este fim, por não possibilitar uma liberação controlada efetiva e não resistir à água por intervalo de tempo considerável. Tornando-se dessa forma interessante a continuidade da pesquisa nessa área, com o acréscimo de agentes reticulantes ou modificando-se as condições experimentais.

REFERÊNCIAS

ABAM, Associação Brasileira dos Produtores de Amido de Mandioca. **Amido substitui petróleo na produção de embalagens biodegradáveis**. Ano IV, no. 14, abr/jun, 2006. Disponível em: <<http://www.abam.com.br/revista/revista14/biopolimeros.php>> Acesso em: 25 nov. 2011.

ALLINGER, Norman L.; CAVA, Michael P.; JONGH, Don C.; JOHNSON, Carl R.; LEBEL, Norman A.; STEVENS, Calvin L. **Química Orgânica**. 2. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 1976.

ALMEIDA, Denise M. **Biofilme de blenda de fécula de batata e celulose bacteriana na conservação de fruta minimamente processada**. 2010. 283 f. Dissertação (Mestrado em Processos Biotecnológicos Agroindustriais) – Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, 2010. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/bitstream/1884/25350/1/TESE.pdf>>. Acesso em: 1 nov. 2011.

ALVES, Liria. Paracetamol: aspectos químicos. **Brasil Escola**. [S.I.] Disponível em: <<http://www.brasilecola.com/quimica/paracetamol-aspectos-quimicos.htm>> Acesso em: 20 nov. 2011.

ANGLES, M. Neus; DUFRESNE, Alain. Plasticized starch/tunicin whiskers nanocomposites. **Macromolecules**. v. 33, p 8344-8353, 2000.

ARIENTE, Marina; GIULIANI, Antonio C.; FARAH, Osvaldo E.; PIZZINATTO, Nadia K.; SPERS, Eduardo E. Competitividade na indústria de fécula de mandioca: estudo exploratório. **Rev. FAE**. Curitiba, v.8, n. 2, p. 53-60, jul/dez. 2005.

BARBOSA, Héllen R.; ASCHERI, Diego P. R.; ASCHERI, José L. R.; CARVALHO, Carlos W. P. de. Permeabilidade, estabilidade e funcionalidade de filmes biodegradáveis de amido de caroço de jaca (*Artocarpus heterophyllus*). **Rev. Agrotecnologia**, Anápolis, v. 2, n. 1, p. 73-88, 2011.

BIANCHI, Rodrigo F. **Estudo das propriedades eletrônicas e ópticas de filmes e dispositivos poliméricos**. 2002. 141 f. Dissertação (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais), Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2002.

CANEVALORO JUNIOR, Sebastião V. **Ciência dos polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. 2. ed. São Paulo: Artliber Editora, 2002.

CHAGAS, Gabriela R.; PERES, Gisele L.; SILVEIRA, Nádyá P. da; Redução da massa molecular do amido através de tratamento ultrassônico. **Lume Repositório Digital**. Porto Alegre. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/47855/Poster_9961.pdf?sequence=2> Acesso em 15 mai. 2012.

CHENG, Wenjian; CHEN, Jianchu; LIU, Donghong; YE, Xingqian; KE, Fansheng. Impact of ultrasonic treatment on properties of starch film-forming dispersion and the resulting films. **Elsevier, Carbohydrate Polymers**. n. 81, p. 707-711, 2010.

CIENFUEGOS, Freddy; VAITSMAN, Delmo. **Análise Instrumental**. Rio de Janeiro: Interciência, 2000.

COIMBRA, Patrícia M.A. **Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural**. 2010. 242 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra. Coimbra, 2010.

CORRADINI, Elisângela; AGNELLI, José A. M.; MORAIS, Luís C. de; MATTOSO, Luiz H.C. Estudo das propriedades de compósitos biodegradáveis de amido/glúten de milho/ glicerol reforçados com fibras de sisal. **Polímeros**.
DE ROBERTIS, Eduardo D.P.; DE ROBERTIS JR., E.M.F. **Bases da biologia celular e molecular**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanaraba Koogan S.A., 1993.

DRUG Information online. **Sorbitol**. [S.l.]. Disponível em: <<http://www.drugs.com/pro/sorbitol.html>> Acesso em: 16 out. 2011.

EWING, Galen W. **Métodos instrumentais de análise química**. Vol. 1. São Paulo: Edgar Blücher, 1972.

HENRIQUE, Celina M.; CEREDA, Marney P.; SARMENTO, Silene B.S. Características físicas de filmes biodegradáveis produzidos a partir de amidos modificados de mandioca. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 28, n. 1, jan/mar. 2008.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estatística de produção agrícola**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/lspa/lspa_201012.comentarios.pdf> Acesso em 25 nov. 2011.

IZIDORO, Dayane R. **Influência do pré-tratamento com ultra-som e da secagem nas propriedades químicas, físicas e funcionais do amido de banana verde.** 2011. 201 f. Dissertação (Doutorado em Tecnologia de Alimentos). Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2011. Disponível em: <<http://www.posalim.ufpr.br/Pesquisa/pdf/teseDAYANE.pdf>> Acesso em 13 jun. 2012.

JACOB, Ricardo F. **Estudo das propriedades das blendas de amido termoplástico e látex natural.** 2006. 137 f. Dissertação (Doutorado em Ciências (Físico-química)). Universidade de São Paulo. São Carlos, 2006.

JENSEN, Suellen; GROSSMANN, Maria V.E.; MALI, Suzana. Microestrutura e estabilidade de filmes de amido de mandioca adicionados de emulsificantes com diferentes equilíbrios hidrofílico/lipofílico. **Braz. J. Food Technol.**, v. 12, n. 2, p 97-105, abr/jun 2009.

LEONEL, Magali; CEREDA, Marney P. Extração da fécula retida no resíduo fibroso do processo de produção de fécula de mandioca. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, v. 20, n. 1, Campinas, abr. 2000.

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. 182 f. Dissertação (Doutorado em Química), Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2006.

LIMA, Aline M.F; ANDREANI, Larissa; SOLDI, Valdir. Influência da adição de plastificante e do processo de reticulação na morfologia, absorção de água e propriedades mecânicas de filmes de alginato de sódio. **Quim. Nova**, v. 30, n. 4, p. 832-837, 2007.

LOBO, Alexandre R; SILVA, Glória M.L. Amido resistente e suas propriedades físico-químicas. **Rev. Nutr.**, v. 16, n. 2, Campinas, abr/jun, 2003. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-52732003000200009> Acesso em: 07 out. 2011.

MALI, Suzana; GROSSMANN, Maria V. E.; YAMASHITA, Fábio. Filmes de amido: produção, propriedades e potencial de utilização. **Semana: Ciências Agrárias.** Londrina, v.31, n.1, p.137-156, jan/mar 2010.

MANO, Eloisa B.; MENDES, Luís C. **Introdução a polímeros**. 2. ed. rev. e ampl. São Paulo: Editora Blucher, 1999.

MARCOLONGO, Raquel. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica**. 2003. 127 f. Dissertação (Mestrado), Universidade de São Paulo. São Paulo, 2003.

MARQUES, Patricia T. **Propriedades Térmicas, mecânicas e reológicas de filmes de amido de mandioca: efeito da adição de plastificante e de agentes reticulantes**. 2005. 120 f. Dissertação (Doutorado em Ciências), Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2005.

MEDEIROS, Antonio C. de S. Preparo e uso de soluções salinas saturadas para a caracterização fisiológica de sementes florestais. **Circular Técnica**, 125. Colombo, dez. 2006.

MEDICINANET. Paracetamol Gotas. 2008. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/bula/8294/paracetamol_gotas.htm> Acesso em: 15 jun. 2012.

RAFFIN, Renata P.; COLOMÉ, Letícia M.; GUTERRES, Silvia S.; POHLMANN, Adriana R. Validação de metodologia analítica por cromatografia líquida para doseamento e estudo da estabilidade de pantoprazol sódico. **Quim. Nova**, v. 30, n. 3, São Paulo, jul/ago, 2007.

SARANTÓPOULOS, Claire I.G.L.; OLIVEIRA, Lea M. de; PADULA, Marisa; COLTRO, Leda; ALVES, Rosa M.V.; GARCIA, Eloísa E.C. **Embalagens plásticas flexíveis: Principais polímeros e avaliação de propriedades**. Campinas: CETEA/ITAL, 2002.

SILVA, Marcia C.; THIRÉ, Rossana M.S.M; PITA, Victor J.R.R; CARVALHO, Carlos W.P; ANDRADE, Cristina T. Processamento de amido de milho em câmara de mistura. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 24, n. 2, p. 303-310, abr/jun, 2004.

SKOOG, Douglas A.; WEST, Donald M.; HOLLER, F. James ; CROUCH, Stanley R. **Fundamentos de Química Analítica**. 8. Ed. São Paulo: Cengage Learning, 2011.

SOLOMONS, T.W.Graham. FRYHLE, Craig B. **Química Orgânica**. 9. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2009.

UFRN, Universidade Federal do Rio Grande do Norte. **Ata do registro de preços – Material para produção industrial.** 2006. Disponível em: <<http://www.sipac.ufrn.br/public/baixarEdital.do?idArquivo=79>> Acesso em: 25 nov. 2011.

UFSC, Universidade Federal de Santa Catarina. **Separação da panacetina.** Disponível em: <<http://www.qmc.ufsc.br/organica/exp7/paracetamol.html#historia>> Acesso em: 20 nov. 2011.

VICENTINI, Nívea M. **Elaboração e caracterização de filmes comestíveis à base de fécula de mandioca para uso em pós-colheita.** 2003. 198 f. Dissertação (Doutorado em Agronomia), Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho”. Botucatu, 2003.

ZAMBRANO, Francy; CAMARGO, Celina R.O.; TAVARES, Debora. Amido de mandioca modificado comparado com substitutos de gordura comerciais. **Braz. J. Food Technol.**, v. 4, p. 155-161, 2001.

WALKER, Sharon; MCMAHON, David. **Biochemistry Demystified.** McGraw-Hill, 2008.

WEBER, Fernanda H.; COLLARES-QUEIROZ, Fernanda P.; CHANG, Yoon K. Caracterização físico-química, reológica, morfológica e térmica dos amidos de milho normal, ceroso e com alto teor de amilose. **Rev. Ciênc. Technol. Aliment.**, Campinas, v. 29, n. 4, Dez. 2009.