

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
DEPARTAMENTO ACADÊMICO DE QUÍMICA  
CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

KARIN ADRIELY AGUIAR BRUGUEL

**ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DERIVADOS DE  
ÁCIDO CINÂMICO UTILIZANDO SISTEMAS BASEADOS EM  
POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS/BIOCOMPATÍVEIS**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

CAMPO MOURÃO

2015

KARIN ADRIELY AGUIAR BRUGUEL

**ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DERIVADOS DE  
ÁCIDO CINÂMICO UTILIZANDO SISTEMAS BASEADOS EM  
POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS/BIOCOMPATÍVEIS**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2, do Curso de Licenciatura em Química do Departamento Acadêmico de Química – DAQUI – da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – UTFPR, como requisito parcial para obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Rafaelle B. Romero

CAMPO MOURÃO

2015



Ministério da Educação  
**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO  
PARANÁ**  
Câmpus Campo Mourão  
Diretoria de Graduação e Educação Profissional  
Departamento Acadêmico de Química - DAQUI  
Curso de Licenciatura em Química

---



## TERMO DE APROVAÇÃO

# **ESTUDO DA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DERIVADOS DE ÁCIDO CINÂMICO UTILIZANDO SISTEMAS BASEADOS EM POLÍMEROS BIODEGRÁDAVEIS/BIOCOMPATÍVEIS**

por

**KARIN ADRIELY AGUIAR BRUGUEL**

Este trabalho foi apresentado em 11 de dezembro de 2015 como requisito parcial para a obtenção do título de Licenciada em Química. A Candidata foi arguida pela Banca Examinadora composta pelos professores abaixo assinados. Após deliberação a Banca Examinadora considerou o trabalho APROVADO.

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Regiane da Silva Gonzalez  
(UTFPR)

---

Prof. Msc. Adriano Lopes Romero  
(UTFPR)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rafaelle Bonzanini Romero  
(UTFPR)  
*Orientadora*

*Para meus pais, que tanto me apoiaram.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por estar sempre presente em minha vida.

A minha mãe Sonia, e a meu pai Jose, por todo apoio, pela dedicação, pela compreensão e amor, mesmo nos momentos mais difíceis.

Aos meus familiares que me apoiaram até aqui.

Aos meus amigos, quase irmãos, Kaue e Mayara pelos longos anos de amizade, compreensão e principalmente paciência nesses últimos anos.

Aos meus colegas e amigos Hellen, João Pedro, Julia, Juliano, Leandro, Mirele, Monica, Natielly, Thayle, primeiramente pela amizade, sinceridade e pelas alegrias em todos esses anos de convivência, vocês são inesquecíveis.

Em especial agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Rafaelle B. Romero, pela ajuda, dedicação, conhecimentos compartilhados, paciência e amizade. Agradeço também por ter aceitado ser minha orientadora, tanto nos projetos de iniciação quanto na realização deste trabalho. Todas as palavras não são suficientes para expressar a minha gratidão, muito obrigada.

Aos professores com que tive oportunidade de aprender ao longo desses anos, em especial os professores Adriano, Estela, Gustavo, Rafaelle, pelos ensinamentos que foram além das disciplinas por eles ministradas. Aos professores que aceitaram fazer parte das bancas do projeto e deste trabalho. Aos professores Adriano, Estela e Rafaelle agradeço pelos projetos aos quais participei, tanto de iniciação científica, como de iniciação a docência (PIBID), que aumentaram ainda mais os meus conhecimentos. Ao professor Adley F. Rubira da UEM, pelo empréstimo do seu laboratório, e pelas análises.

A Universidade Tecnológica Federal do Paraná pela oportunidade.

A todos os outros que também contribuíram para a conclusão deste trabalho.

*"Quando as coisas vão mal, parece que vão de mal a pior durante certo tempo; mas quando começam a ir bem, parecem cada vez melhores."*

*C.S. Lewis.*

## RESUMO

BRUGUEL, Karin A. A. Estudo da Liberação Controlada de Derivados de Ácido Cinâmico Utilizando Sistemas Baseados Em Polímeros Biodegradáveis/ Biocompatíveis. 2015. 89 f. TCC (Curso de Licenciatura em Química). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2015.

Na busca de novos meios de transporte e de sistemas de liberação controlada de substâncias bioativas que visam minimizar a quantidade de substância administrada, destacam-se promissoras as formas transdérmicas e de nano e/ou micropartículas. Estas formas podem utilizar polímeros biodegradáveis ou sintéticos. Dentre os polímeros naturais mais utilizados, o amido e o acetato de celulose se destacam por apresentar características promissoras para essas formas. No combate de doenças como o HIV, muito se busca no sentido de diminuir os efeitos colaterais das formas de administração hoje existente. Neste contexto o presente trabalho teve como objetivo estudar a liberação controlada do ácido cinâmico e dos derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina que apresentam potencial atividade inibitória de enzimas de replicação do HIV, utilizando sistemas baseados em polímeros biodegradáveis/biocompatíveis. Desta forma, avaliou-se as propriedades morfológicas, índice de intumescimento e a cinética de liberação da substância bioativa incorporadas aos filmes de acetato de celulose e amido e as micro e/ou nanopartículas de acetato de celulose. Os filmes de amido obtidos são translúcidos e com boa maleabilidade, os filmes de acetato de celulose são transparentes e rígidos. Além disso, não observou a presença de partículas nos filmes, indicando boa compatibilidade entre os polímeros e as substâncias bioativas. Foram obtidas micro e nanopartículas, que foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura, observando a formação de esferas com tamanho médio de 1000 µm para as micropartículas e de 100 a 200 nm para as nanopartículas. No teste de intumescimento foi observado que os filmes de acetato de celulose possuem baixa permeação de líquidos (entre 5 e 7 %), mostrando que o processo de liberação nesses filmes é por difusão. Já os filmes de amido, que apresentaram 100% de intumescimento, sugere que a liberação das substâncias bioativas ocorre após intumescimento, difusão e erosão da matriz polimérica. Para o estudo de liberação os resultados mostraram que os filmes de amido e de acetato de celulose obtiveram uma liberação controlada. Para as micro/nanopartículas observou-se que a liberação das substâncias bioativas ocorreu mais lentamente com as nanopartículas em contato com fluido de simulação intestinal. Além disso, as substâncias bioativas estudadas mostraram-se promissoras para serem utilizadas nestas formas farmacêuticas. Sendo assim, os resultados demonstraram que este tipo de material possui grande potencial de aplicação para sistemas de liberação controlada de fármacos.

**Palavras Chave:** Liberação controlada. Ácido cinâmico. Polímeros naturais.

## ABSTRACT

BRUGUEL, Karin, A. A. Study Liberation Acid Derivatives Cinnamic Controlled Using Based Systems Biodegradable/ Biocompatible Polymers. 2015. 89 f. TCC (Curso de Licenciatura em Química). Unversidade Tecnologica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2015.

In the search of new ways for transportation and controlled release systems for bioactive compounds that seek to minimize the amount of administered substance, stands out promising transdermal ways and nano or microparticles - which can use biodegradable polymers or synthetic. Among the most widely used natural polymers, starch and cellulose acetate are noted for presenting promising characteristics. In fighting diseases such as HIV, a lot is sought in order to reduce the side effects of currently existing methods of administration. In this context the present study aimed at studying the controlled release of cinnamic acid and cinnamates derivatives of eugenila, timila and vanillin with potential inhibitory activity of HIV replication enzymes using systems based on biodegradable/ biocompatible polymers. Thus, was evaluated the properties, morphological, swelling index and the kinetics of release of the bioactive substance incorporated in the cellulose acetate films and starch and micro/nanoparticles of cellulose acetate. The obtained starch films are translucent and good malleability, cellulose acetate films are transparent and rigid. Furthermore it was not observed the presence of particles in the film, indicating good compatibility between the polymers and bioactive substances. Micro and nanoparticles were obtained, which were characterized by scanning electron microscopy, observing the formation of spheres with an average size of 1000  $\mu\text{m}$  to the microparticles, and 100-200 nm for nanoparticles. The swelling test was observed that cellulose acetate films have low permeation liquid (between 5 and 7%), showing that the release process of these films is by diffusion. As for the starch films, which had 100% swelling, suggested that the release of bioactive substances occurs after swelling, diffusion and erosion of the polymer matrix. For controlled release, results showed that the starch films and cellulose acetate obtained a controlled release. For micro/nanoparticles observed that the release of bioactive substances occurred more slowly with the nanoparticles in contact with intestinal fluid simulation. Additionally, bioactive compounds studied were shown to be promising for use in these pharmaceutical forms. Therefore, the results demonstrated that this type of material has a great application potential for controlled pharmaceuticals release systems.

**Keywords:** Controlled release. Cinnamic acid. Natural polymers.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diferença da variação de concentração plasmática efetiva em função do tempo entre sistemas convencionais e de liberação controlada. ....	18
Figura 2: Processo de Difusão (A) e Degradação/Erosão (B). ....	22
Figura 3: Representação estrutural do ácido cinâmico e dos derivados utilizados nesse trabalho. ....	29
Figura 4: Esquema das principais etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente. ....	34
Figura 5: Fotografia dos filmes de acetato de celulose obtidos: (a) puro, (b) com ácido cinâmico, (c) com cinamato de eugenila, (d) com cinamato de timila e (e) com cinamato de vanilina. ....	39
Figura 6: Fotografia dos filmes de amido obtidos: (a) puro, (b) com ácido cinâmico, (c) com cinamato de timila, (d) com cinamato de eugenila e (e) com cinamato de vanilina. ....	41
Figura 7: Principais etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente. ....	42
Figura 8: Imagens de Microscopia óptica das microesferas de acetato de celulose puro, obtidas pelo método 1. ....	43
Figura 9: Imagens de Microscopia óptica das microesferas de acetato de celulose com ácido cinâmico, obtidas pelo método 1. ....	44
Figura 10: Imagens de Microscopia óptica das microesferas de acetato de celulose com cinamato de eugenila, obtidas pelo método 1. ....	44
Figura 11: Imagens de Microscopia óptica das microesferas de acetato de celulose com cinamato de timila, obtidas pelo método 1. ....	45
Figura 12: Micrografias de MEV das micropartículas de acetato de celulose puro em diferentes ampliações. ....	46
Figura 13: Imagens de Microscopia óptica do material obtido pelo método 2, com acetato de celulose puro. ....	47
Figura 14: Imagens de Microscopia óptica do material obtido pelo método 2, com cinamato de timila. ....	47
Figura 15: Imagens de Microscopia óptica do material obtido pelo método 2, com cinamato de eugenila. ....	47
Figura 16: Imagens de Microscopia óptica do material obtido pelo método 2, com cinamato de vanilina. ....	48

Figura 17: Micrografias de MEV das nanopartículas de acetato de celulose puro em diferentes ampliações. ....	49
Figura 18: Curvas do teste de Índice de Intumescimento dos filmes de Acetato de Celulose. ....	51
Figura 19: Fotografia dos filmes de acetato de celulose: (a)CA, (b) CA/ACN, (c) CA/CNT, (d) CA/CNE e (e) CA/CNV, antes e depois do teste de intumescimento. ....	51
Figura 20: Curvas do teste de Índice de Intumescimento dos filmes de Amido. ....	52
Figura 21: Fotografia dos filmes de amido: (a) AM, (b)AM/ACN, (c)AM/CNT, (d) AM/CNE e (e) AM/CNV antes e depois do teste de intumescimento. ....	53
Figura 22: Espectros de absorvância em função do comprimento de onda da fase aquosa das micropartículas MCA/CNE e MCA/CNT. ....	54
Figura 23: Espectros de absorvância em função do comprimento de onda, após a dispersão das micropartículas MCA/CNE e MCA/CNT e dos filmes CA/CNE e CA/CNT em acetona. ....	55
Figura 24: Espectros de absorvância em função do comprimento de onda do: (a) Ácido Cinâmico, (b) Cinamato de Eugenila, (c) Cinamato de Timila e (d) Cinamato de Vanilina, em diferentes concentrações. ....	56
Figura 25: Curvas analíticas do: (a) Ácido Cinâmico, (b) Cinamato de Eugenila, (c) Cinamato de Timila e (d) Cinamato de Vanilina, obtido em comprimento de onda de 330 nm. ....	57
Figura 26: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de acetato de celulose puro em função do tempo. ....	58
Figura 27: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de acetato de celulose com ácido cinâmico, em função do tempo. ....	58
Figura 28: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de acetato de celulose com cinamato de eugenila, em função do tempo. <i>Inset</i> : Ampliação da região de 300 a 400 nm. ....	59
Figura 29: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de acetato de celulose com cinamato de timila, em função do tempo. <i>Inset</i> : Ampliação da região de 300 a 400 nm. ....	59
Figura 30: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de acetato de celulose com cinamato de vanilina, em função do tempo. <i>Inset</i> : Ampliação da região de 300 a 400 nm. ....	60
Figura 31: Curva de liberação dos filmes: (a) acetato de celulose ácido cinâmico e (b) acetato de celulose com cinamato de vanilina, no comprimento de onda de 330 nm. ....	60

Figura 32: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de amido puro, em função do tempo. ....	61
Figura 33: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de amido com ácido cinâmico, em função do tempo.....	62
Figura 34: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de amido com cinamato de eugenila, em função do tempo. ....	62
Figura 35: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de amido com cinamato de timila, em função do tempo. <i>Inset</i> : Ampliação da região de 300 a 400 nm. ....	63
Figura 36: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda do filme de amido com cinamato de vanilina, em função do tempo. <i>Inset</i> : Ampliação da região de 300 a 400 nm.....	63
Figura 37: Curva de liberação dos filmes de amido com: (a) ácido cinâmico, (b) cinamato de eugenila, (c) cinamato de timila e (d) cinamato de vanilina, obtidos no comprimento de onda de 330 nm.....	64
Figura 38: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda da MCA/ACN, em função do tempo, em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).....	65
Figura 39: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda da MCA/CNE, em função do tempo, em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).....	65
Figura 40: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda da MCA/CNT, em função do tempo, em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).....	65
Figura 41: Curva de liberação das micropartículas no comprimento de onda de 330 nm em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).....	66
Figura 42: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda das nanopartículas NCA/CNE, em função do tempo, em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).....	67
Figura 43: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda das nanopartículas NCA/CNT, em função do tempo, em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).....	67
Figura 44: Espectro de absorvância <i>versus</i> comprimento de onda das nanopartículas NCA/CNV, em função do tempo, em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b). ....	67
Figura 45: Curvas de liberação das nanopartículas no comprimento de onda de 330 nm, em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).....	68
Figura 46: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curva de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}(\text{tempo})$ para os filmes de CA/ACN. ....	72

Figura 47: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curva de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para os filmes de CA/CNV. ....	72
Figura 48: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curva de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para os filmes de AM/ACN. ....	72
Figura 49: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curva de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para os filmes de AM/CNE. ....	73
Figura 50: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curva de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para os filmes de AM/CNT. ....	73
Figura 51: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curva de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para os filmes de AM/CNV. ....	73
Figura 52: (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curvas de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para as micropartículas de MCA/ACN, em pH 1,2 e pH 7,4. ....	74
Figura 53: (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curvas de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para as micropartículas de MCA/CNE, em pH 1,2 e pH 7,4. ....	75
Figura 54: (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curvas de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para as micropartículas de MCA/CNT, em pH 1,2 e pH 7,4. ....	76
Figura 55: (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curvas de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para as nanopartículas de NCA/CNE, em pH 1,2 e pH 7,4. ....	77
Figura 56: (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curvas de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para as nanopartículas de NCA/CNT, em pH 1,2 e pH 7,4. ....	78
Figura 57: (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico <i>versus</i> $t^{1/2}$ e (b) Curvas de $\text{Log}(M_t/M_\infty)$ em função de $\text{Log}$ (tempo) para as nanopartículas de NCA/CNV, em pH 1,2 e pH 7,4. ....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AM</b>	Amido
<b>AM/ACN</b>	Filme de Amido com Ácido Cinâmico
<b>AM/CNE</b>	Filme de Amido com Cinamato de Eugenila
<b>AM/CNT</b>	Filme de Amido com Cinamato de Timila
<b>AM/CNV</b>	Filme de Amido com Cinamato de Vanilina
<b>CA</b>	Acetato de Celulose
<b>CA/ACN</b>	Filmes de Acetato de celulose com Ácido cinâmico
<b>CA/CNE</b>	Filmes de Acetato de celulose com Cinamato de Eugenila
<b>CA/CNT</b>	Filmes de Acetato de Celulose com Cinamato de Timila
<b>CA/CNV</b>	Filme de Acetato de celulose com Cinamato de Vanilina
<b>FA</b>	Fase Aquosa
<b>FO</b>	Fase Orgânica
<b>HIV</b>	Vírus da Imunodeficiência humana
<b>Ii</b>	Índice de Intumescimento
<b>MCA</b>	Micropartículas de acetato de celulose
<b>MCA/ACN</b>	Micropartículas de acetato de celulose com ácido cinâmico
<b>MCA/CNE</b>	Micropartículas de acetato de celulose com cinamato de eugenila
<b>MCA/CNT</b>	Micropartículas de acetato de celulose com cinamato de timila
<b>MEV</b>	Microscopia Eletrônica de Varredura
<b>MO</b>	Microscopia Ótica
<b>NCA/CNE</b>	Nanopartículas de acetato de celulose com cinamato de eugenila
<b>NCA/CNT</b>	Nanopartículas de acetato de celulose com cinamato de timila
<b>NCA/CNV</b>	Nanopartículas de acetato de celulose cinamato de vanilina
<b>PVA</b>	Poli(álcool vinílico)
<b>TWEEN 80</b>	Monooleato Desorbitano Polixietilano

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2 REVISÃO TEÓRICA</b> .....	18
2.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.....	18
2.1.1 Sistemas Terapêuticos Transdérmicos .....	19
2.1.2 Sistemas Terapêuticos Nanoparticulados .....	20
2.2 MECANISMO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.....	21
2.2.1 Difusão .....	21
2.2.2 Intumescimento .....	22
2.2.3 Erosão .....	23
2.3 MODELOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA .....	23
2.4 POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS/BIOCOMPATÍVEIS .....	25
2.4.1 Acetato de Celulose .....	25
2.4.2 Amido .....	26
2.5 ÁCIDO CINÂMICO .....	27
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	30
3.1 OBJETIVO GERAL.....	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	31
4.1 OBTENÇÃO DOS FILMES .....	31
4.1.1 Preparação dos Filmes de Acetato de Celulose.....	31
4.1.2 Preparação dos Filmes de Amido .....	32
4.2 OBTENÇÃO DAS NANO E/OU MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE .....	32
4.2.1 Método 1.....	32
4.2.2 Método 2.....	33
4.3 PREPARAÇÃO DOS FLUÍDOS .....	34
4.3.1 Fluido de Simulação da Gástrica.....	34
4.3.2 Fluido de Simulação Intestinal .....	34
4.3.3 Fluido de Simulação da Pele .....	35
4.4 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS .....	35
4.4.1 Coeficiente de Partição.....	35
4.4.2 Caracterização Morfológica .....	35
4.4.3 Índice de Intumescimento.....	36
4.4.4 Identificação das substâncias bioativas .....	36
4.4.5 Liberação controlada das substâncias bioativas .....	36
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	38
5.1 OBTENÇÃO DOS FILMES DE ACETATO DE CELULOSE .....	38
5.2 OBTENÇÃO DOS FILMES DE AMIDO .....	40
5.3 OBTENÇÃO DAS NANO E MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE .....	42
5.4 ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO .....	50
5.5 INCORPORAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS.....	54
5.6 LIBERAÇÃO CONTROLADA DAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS.....	56
5.6.1 Filmes de Acetato de Celulose .....	57
5.6.2 Filmes de Amido .....	61
5.6.3 Nano e micropartículas de Acetato de Celulose.....	64
5.7 ESTUDO CINÉTICO DE LIBERAÇÃO .....	70
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	82

<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>83</b>
--------------------------	-----------

## 1 INTRODUÇÃO

A indústria farmacêutica, nos últimos anos, tem buscado novas formas de administração de fármacos, que possibilitem principalmente a absorção total do mesmo no organismo. O sistema convencional de administração de medicamentos é caracterizado por aqueles que apresentam liberação imediata do fármaco, e que muitas vezes precisam de várias porções diárias para manter a dose terapêutica (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013). Apesar de serem amplamente utilizados pelo setor farmacêutico, esses medicamentos possuem limitações, além de dosagens sucessivas, eles podem não atuar no sítio desejado, assim como podem não manter o nível terapêutico necessário para o tratamento ou ainda atingirem o nível tóxico da substância. Os medicamentos podem ser absorvidos em diferentes localidades do organismo, e com isso temos diferentes formas de administração, onde as mais comuns são a via oral, nasal, retal, sublingual, intravenosa e cutânea (PEREIRA, 2007).

Das vias de administração a mais utilizada é de ingestão oral, onde os fármacos são absorvidos no trato gastrointestinal. Essa via apresenta vantagens como a de fácil administração e baixo custo. Mas, por outro lado, há uma variação na taxa de absorção do fármaco no organismo, onde após a sua ingestão o princípio ativo já começa a ser liberado, alcançando em poucas horas o pico de concentração no plasma. Mas essa concentração aos poucos decai, sendo necessária uma nova administração do fármaco (PEREIRA, 2007).

Os fármacos que são administrados por via cutânea, muitas vezes possuem um efeito no local em que foram aplicados, e estudos têm mostrado que essa via é muito promissora, pois possibilita uma passagem mais rápida do fármaco para o plasma. A concentração plasmática do fármaco varia com o tempo, e a biodisponibilidade (dose do fármaco não alterada que atinge a circulação sistêmica) varia conforme a via de administração, e por esses e por outros motivos, a liberação controlada de fármacos vem sendo mais estudada (PEREIRA, 2007).

A liberação controlada de fármacos é um sistema cuja liberação do fármaco é prolongada, sendo assim, requer administração menos frequente do medicamento pois mantém sua concentração contínua no organismo por horas ou até mesmo dias (RIBEIRO, 2012). Com a liberação controlada, temos que o nível terapêutico do fármaco possui baixa oscilação, há uma diminuição dos níveis tóxicos, dos efeitos colaterais, ocorre o aumento na concentração plasmática de princípios ativos que possuem baixo tempo de meia vida e uma segurança maior no uso de fármacos mais potentes, assim como uma aderência maior por parte dos pacientes, pois não é necessária a administração frequente do fármaco (LYRA et al., 2007).



Os sistemas de liberação controlada podem ser utilizados, tanto em membranas de liberação transdérmica, para revestimento de comprimidos, em géis, dispersões, micro e nanopartículas. Os sistemas transdérmicos são preparados para atuar sobre a pele, podendo ser divididos como: *sistemas reservatórios*, onde a liberação do fármaco é controlada por uma membrana microporosa ou semipermeável; e os *sistemas matriciais*, onde o fármaco é disperso em um gel, ou em uma matriz polimérica, que controla a liberação do fármaco (CHORILLI et al., 2007).

Outro sistema que é considerado promissor para liberação de fármacos são formado por nanopartículas, principalmente as constituídas por polímeros biodegradáveis, devido às suas potencialidades terapêuticas, maior estabilidade nos fluídos biológicos e de armazenamento. As nanopartículas, por possuírem uma área superficial maior tem suas propriedades físico-químicas otimizadas, o que permite que elas cheguem mais rápido ao sítio de ação e melhorem a absorção do fármaco no organismo. A liberação controlada de fármacos com nanopartículas pode ser alcançada através de mudanças no ambiente fisiológico, como a mudança de pH ou temperatura (WILCZEWSKA et al., 2012). Além disso, as nanopartículas podem ser utilizadas como sistemas de liberação tópica de fármacos, mas devem possuir boa estabilidade física, e devem ser incorporadas em filmes ou géis que permitam o aumento da sua hidratação, para conseqüentemente ocorrer a liberação (SILVA et al., 2010).

A melhoria no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada depende da seleção de um agente apropriado capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco em um determinado tecido ou órgão alvo. Dentre as várias opções para produção de sistemas liberadores de fármacos, os polímeros são agentes versáteis e promissores para exercer tais funções (LOPES et al., 2005).

A escolha dos polímeros que formam a matriz dos filmes para a liberação controlada deve levar em consideração o tipo de liberação assim como o tipo de fármaco que vai ser estudado. O polímero escolhido tem que possuir certa permeabilidade, para que o fármaco alojado possa facilmente migrar da matriz para a pele. O polímero pode ser biodegradável, proveniente de um polímero natural, ou não degradável, que pode ser sintético, ou modificado. Observa-se um crescente interesse pelos polímeros biodegradáveis na aplicação como sistemas de liberação, tendo como principais critérios na seleção deste polímero a biodisponibilidade, biocompatibilidade e a sua velocidade de degradação. A biodegradabilidade do polímero utilizado é também um atributo bastante explorado pelas indústrias, pois é ecologicamente recomendado que o material após ter cumprido sua função desapareça sem a necessidade de intervenção (VILLANOVA et al., 2010). Os biopolímeros mais estudados atualmente são: poli

(ácido láctico), poli (hidroxibutirato), poli (succinato de butileno), policaprolactona, poliésteres, celulose, colágeno, alginato de sódio, amido e a quitosana (ZHANG et al., 2013; PARVEEN et al., 2012; VASCONCELLOS et al., 2011), entre outros.

A celulose é uma fonte polimérica renovável muito abundante no planeta, sendo o acetato de celulose é um dos seus derivados mais importantes, que é muito utilizado na produção de fibras, plásticos, membranas para processo de separação, em mecanismos de liberação controlada, assim como para produção de nanopartículas (RIBEIRO, 2010). O amido, é um polímero muito utilizado para a produção de biofilmes, proveniente de plantas, sendo encontrado em alimentos como o milho, a batata e arroz. Ele possui inúmeras vantagens e por isso vem sendo muito utilizado em sistemas de liberação transdérmica, assim como em revestimentos de alimentos (OLIVEIRA, 2006; SILVA, 2011).

Um desafio para a pesquisa & desenvolvimento na área farmacêutica, em especial na terapêutica antirretroviral, consiste em diminuir a toxicidade e as reações adversas do organismo aos medicamentos, a baixa biodisponibilidade dos fármacos devido a propriedades físico-químicas desfavoráveis e resistência dos vírus aos fármacos utilizados. Para contornar estes problemas, recentemente vários grupos de pesquisas vêm estudando o encapsulamento de fármacos antirretrovirais em matrizes poliméricas para liberação controlada (SEREMETA et al., 2013; ZHANGA et al., 2013; PATTNAIK et al., 2012; SHARMA et al., 2010).

Em trabalho recente, Sharma et al. (2012) reportaram sobre os inconvenientes da administração oral e parenteral de fármacos antirretrovirais e da necessidade de formular melhores sistemas para liberação de fármacos. Segundo estes autores, os novos sistemas de liberação de fármacos têm provado ser a melhor abordagem para melhorar a eficácia dos antivirais, aumentar a adesão de pacientes e diminuir os efeitos adversos. Estes sistemas têm diminuído a dose terapêutica e a duração do tratamento, conduzindo a um tratamento mais custo-efetivo. As abordagens de liberação de fármacos, que vêm sendo utilizadas para esta classe terapêutica, fazem uso de niossomas, microesferas, microemulsões, nanopartículas, que podem ser utilizadas no tratamento de várias infecções causadas pelos vírus do herpes e da imunodeficiência humana (HIV).

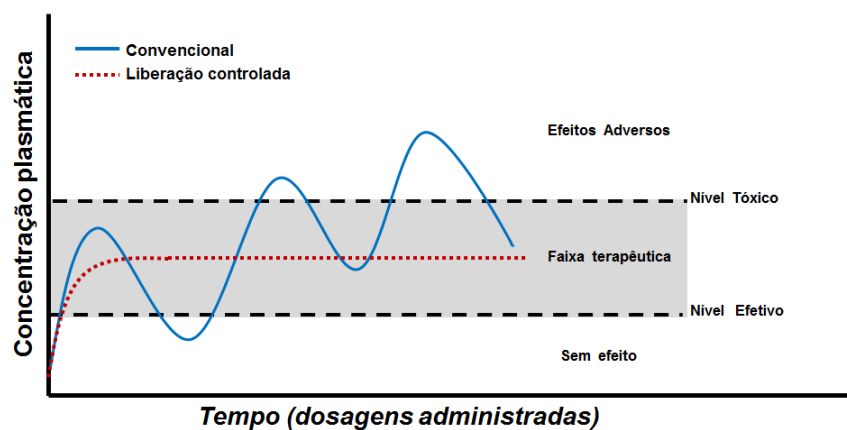
Nesse contexto, este projeto tem como objetivo estudar a liberação controlada de substâncias com potencial antirretroviral em sistemas baseados em polímeros biodegradáveis/biocompatíveis.

## 2 REVISÃO TEÓRICA

### 2.1 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

Segundo Lopes (2005), a investigação de sistemas que buscam condicionar a velocidade e o local de liberação de fármacos tem sido amplamente estudados. Isso porque, os sistemas de liberação controlada requerem administração menos frequente do medicamento em relação as outras formas.

Nas formas de liberação convencional temos que a concentração do fármaco apresenta um aumento na corrente sanguínea, atingindo um pico máximo e então declina, e com isso há necessidade se tomar várias doses diárias do fármaco (LYRA et al., 2007). Na liberação controlada, a dose terapêutica se mantém constante dentro do nível efetivo do fármaco por horas ou dias, com apenas uma dose, como ilustrado na Figura 1.



**Figura 1: Diferença da variação de concentração plasmática efetiva em função do tempo entre sistemas convencionais e de liberação controlada.**  
 Fonte: Adaptado de Azevedo (p.5, 2005).

Lyra et al. (2007) destaca as vantagens farmacológicas dos sistemas de liberação controlada, como: (a) manter o nível terapêutico com baixa oscilação; (b) impedir níveis tóxicos e efeitos colaterais locais e sistêmicos; (c) maior segurança no uso de fármacos de elevada potência; (d) maior comodidade pela diminuição do número de administrações diárias; (e)

facilidade de adesão do paciente; (f) administração noturna pode ser evitada; (h) efeitos indesejados reduzidos.

Ainda segundo Lyra et al. (2007), essas formas de liberação controlada possuem algumas restrições como a impossibilidade de interrupção do efeito terapêutico imediato em caso de intoxicação, restrições para fármacos com meia-vida baixa, entre outras. Os fármacos que mais se adaptam a esses sistemas, possuem em geral, velocidades médias de absorção e excreção, absorção uniforme e em doses pequenas, assim como uma grande margem de segurança em relação ao seu nível efetivo além de ser efetivo em pequena quantidade, pois fármacos que demandam grande quantidade necessitam de uma forma farmacêutica maior, que em geral não são liberados de forma controlada.

Para a liberação controlada ocorrer de maneira efetiva é necessária a utilização de uma barreira química ou física, que segundo Lopes et al. (2005) pode ser lipossomas, bombas osmóticas, revestimentos entéricos, sistemas transdérmicos, sistemas matriciais poliméricos e nanopartículas.

### 2.1.1 Sistemas Terapêuticos Transdérmicos

Os sistemas terapêuticos transdérmicos são sistemas adesivos que quando aplicados sobre a pele, liberam o fármaco que, após atravessar as diversas camadas da pele, alcançam a corrente sanguínea numa velocidade constante, durante um período de tempo mais ou menos longo (CHORILLI, 2007).

Segundo Silva et al. (2010), a via transdérmica, é uma cômoda e eficiente via de administração pois:

“A utilização da via transdérmica oferece vantagens em diversas circunstâncias quando comparada às outras vias de administração. O metabolismo de primeira passagem hepática, comum para fármacos administrados pela via oral, é o responsável por diminuir a biodisponibilidade e degradar diversos fármacos”.

A via transdérmica poder ser então utilizada tanto para aplicação de fármacos de ação local quanto de ação sistêmica, e a absorção do fármaco na pele pode ser afetado por vários fatores, como espessura, temperatura, grau de hidratação, fluxo sanguíneo, concentração de

lipídios, dentre outros. A pele é composta por duas camadas principais, a epiderme e a derme. A epiderme é a camada que protege a pele contra o ambiente externo, ela apresenta, em sua superfície epitelial externa, o estrato córneo, que é uma camada de células mortas e que funciona como barreira, é ela que controla a permeação de componentes pela pele, principalmente a permeação de fármacos (MARTINS; VEIGA, 2002; SILVA et al., 2010).

Quando se decide o tipo de forma farmacêutica, na qual o fármaco estará incorporado, deve-se levar em consideração o polímero, pois ele pode interferir na absorção percutânea. O fluxo transdérmico é muito influenciado pelo coeficiente de partição e pela solubilidade em água, pois moléculas muito polares e grandes encontram dificuldade para a penetração na pele. Assim os fármacos, para serem absorvidos pela pele, necessitam de um baixo peso molecular e solubilidade adequada em meios hidrofílico e hidrofóbico. Além disso, a quantidade de fármaco que penetra a pele vai depender da forma farmacêutica utilizada, que geralmente são filmes ou géis (SILVA et al., 2010).

### 2.1.2 Sistemas Terapêuticos Nanoparticulados

Sistemas terapêuticos nanoparticulados são sistemas que utilizam micro e/ou nanopartículas para a liberação de fármacos no organismo. Esta tecnologia surgiu por volta dos anos de 1960 com o desenvolvimento inicialmente da microencapsulação, técnica que transformava os líquidos poliméricos ou de outras substâncias em pós com tamanho de partículas micrométricas. A microencapsulação é bastante utilizada hoje nas indústrias tanto alimentícia, têxtil, farmacêutica e cosmética por permitir a proteção de substâncias. As micropartículas possuem tamanhos que variam entre 1 e 1000  $\mu\text{m}$ . A microencapsulação serviu de modelo e inspiração para o desenvolvimento de técnicas mais sofisticadas de obter esferas, só que agora em escala nanométrica, permitindo o desenvolvimento de nanopartículas (PIMENTEL et al. 2007).

Nanopartículas são estruturas de tamanhos que variam de 1 a 100 nm e possuem propriedades físico-químicas e biológicas otimizadas por causa de seu tamanho. São absorvidas mais facilmente pelas células do que moléculas maiores, por isso se vem sendo utilizadas como, ferramenta para liberação de compostos bioativos no organismo. Nanopartículas são partículas poliméricas esféricas que podem estar na forma de reservatório (cápsulas) ou matricial (matriz

polimérica) nas quais o fármaco está encapsulado ou adsorvido na malha polimérica (WILCZEWSKA et al, 2012).

Entre as vantagens que os nanossistemas ou microssistemas podem oferecer destacam-se: a proteção do fármaco no sistema terapêutico contra possíveis instabilidades no organismo, permitindo a manutenção de níveis plasmáticos em uma concentração constante; a liberação progressiva e controlada do fármaco por estímulos do meio em que se encontram, pois podem ser sensíveis a variação de pH e/ou de temperatura; a diminuição expressiva da toxicidade pela redução de picos de concentração; a diminuição da instabilidade e decomposição de fármacos sensíveis; a possibilidade de direcionamento a alvos específicos ; a possibilidade de incorporação tanto de substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas nos dispositivos; a diminuição da dose terapêutica e do número de administrações e aumento da aceitação da terapia pelo paciente (WILCZEWSKA et al, 2012).

## 2.2 MECANISMO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

A liberação de um agente ativo a partir de uma matriz polimérica ocorre a partir de processos de difusão, de intumescimento e erosão.

### 2.2.1 Difusão

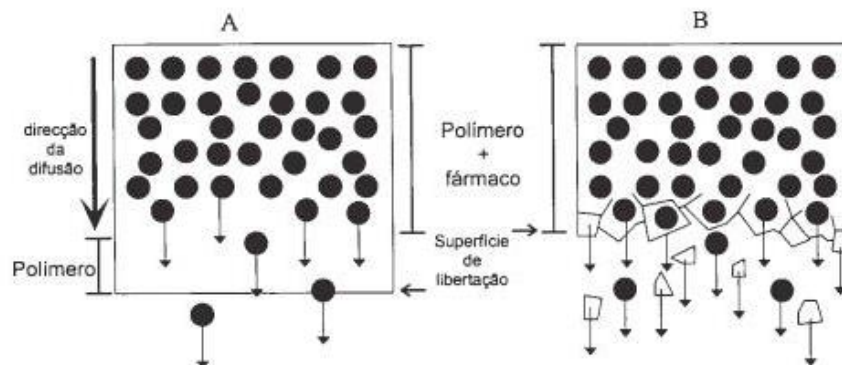
A difusão é o processo pelo qual uma partícula é transportada de um local para outro por meio de movimentos aleatórios das moléculas ao seu redor. Tais movimentos são influenciados pelo gradiente de concentração, onde uma partícula que se encontra na parte mais concentrada, migra para a parte menos concentrada (Figura 2(a)).

Adolf Fick, em 1855, foi o primeiro a quantificar o processo de difusão, cujo estudo resultou em uma relação matemática (Equação 1) que traduz em valores a velocidade de transferência, por unidade de superfície, da substância a difundir, através da seção do polímero.

$$\frac{dQ}{dt} = -D \frac{dC}{dX} \quad (1)$$

Onde  $dQ/dt$  representa a velocidade de difusão,  $Q$  a massa de fármaco transportada,  $t$  o tempo,  $C$  a concentração da substância que se difunde,  $X$  a coordenada espacial normal à seção e  $D$  o coeficiente de difusão, o sinal negativo mostra que a difusão ocorre em direção oposta ao aumento de concentração (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

A difusão quando regida pela primeira lei de Fick, afirma que o fluxo de partículas é proporcional ao gradiente de concentração, ou seja, sempre que há uma diferença no número de partículas. Quando não se verifica variação do fluxo ao longo do tempo, temos uma difusão em estado estacionário. A maior parte dos processos de difusão ocorre em um regime transiente, onde o fluxo de difusão e o gradiente de concentração em determinado ponto do material variam com o tempo, causando a exaustão do elemento difusivo. Em um sistema de difusão o fármaco pode estar revestido por uma membrana polimérica ou incorporado na matriz polimérica (MALAQUIAS, 2014).



**Figura 2: Processo de Difusão (A) e Degradação/Erosão (B).**  
**Fonte: Manadas; Pina; Veiga (2002).**

### 2.2.2 Intumescimento

Neste processo, o filme começa a ser hidratando, com a hidratação começa o intumescimento do mesmo, onde ocorre a formação de uma camada gelificada na superfície do filme. A liberação do fármaco pelo processo de intumescimento, se dá tanto por difusão quanto por erosão, pois a medida que o núcleo do filme vai se hidratando o fármaco vai, ocorrendo a difusão do fármaco pela matriz polimérica. Após o intumescimento total do filme, a hidratação

do mesmo começa a diminuir, ocorrendo então à erosão do filme, onde o fármaco vai ser liberado mais rapidamente. Esses dois processos ocorrem quase que simultaneamente durante o processo, e a quantidade de fármaco liberada vai depender do balanço hidrofílico/hidrofóbico que há na matriz polimérica (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; MALAQUIAS, 2014).

### 2.2.3 Erosão

No processo de erosão o fármaco está contido dentro de uma membrana ou de uma matriz polimérica, que vai se degradar com o tempo e liberar o fármaco. A liberação do fármaco a partir dessa forma farmacêutica envolve dois processos, dependentes do tempo, que são a difusão do meio para o interior da matriz, com dilatação e formação de um gel e a erosão, que podem ocorrer de modo simultâneo até a total desagregação das cadeias poliméricas (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

A liberação do fármaco varia conforme o perfil de erosão e para fármacos muito solúveis a liberação será principalmente determinada pela difusão do fármaco através da camada gelificada; para fármacos pouco ou muito pouco solúveis a liberação será controlada pelo processo de erosão (**Figura 2(b)**) (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

## 2.3 MODELOS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA

A liberação de substância ativa a partir de sistemas de matrizes hidrofílicas resulta na interação complexa entre a dissolução, a difusão e os mecanismos de erosão.

Temos vários modelos cinéticos que representam os mecanismos de liberação, a cinética de ordem zero, caracterizam uma liberação lenta, a partir de formas farmacêuticas que não se desagregam, ou seja, as formas não são modificadas e a liberação do fármaco é linear ao tempo e é representada pela seguinte equação (2):

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (2)$$



Sendo  $Q_0$  a quantidade inicial de fármaco dissolvido na solução (muitas vezes igual a  $Q_0=0$ ),  $Q_t$  a quantidade de fármaco dissolvido no tempo  $t$  e  $K_0$ , a constante de Liberação de ordem zero (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

A cinética de primeira ordem é um resultado de estudos de dissolução, e as formas farmacêuticas que seguem este perfil, contêm fármacos hidrossolúveis em matrizes porosas, liberam o fármaco de forma proporcional a quantidade remanescente no seu interior, assim a quantidade de fármaco liberada, diminui com tempo. Temos a seguinte equação (3):

$$\log Q_t = \log Q_0 + \frac{K_1 t}{2,303} \quad (3)$$

Onde  $Q_t$  é quantidade de fármaco liberado no tempo  $t$ ,  $Q_0$  é a quantidade inicial de fármaco na solução, e  $K_1$  é a constante de liberação de primeira ordem, e o gráfico da quantidade liberada do fármaco *versus* tempo, será linear (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Korsmeyer-Peppas (1983) desenvolveram um modelo simples que relaciona a liberação do fármaco com o tempo, para seu uso é necessário que a liberação ocorra em sistemas que possuam uma relação largura/espessura ou comprimento/espessura. Este modelo é mais utilizado para analisar formas que não possuem um mecanismo de liberação conhecido ou quando possui mais de um. Temos assim a seguinte equação (4):

$$\frac{M_{(t-l)}}{M_\infty} = a(t-l)^n + b \quad (4)$$

Onde  $a$  é uma constante que incorpora características estruturais e geométrica,  $n$  é o expoente de liberação,  $M_t/M_\infty$  é o indicativo de liberação fracional do fármaco no tempo  $t$ ,  $l$  é o tempo de espera no início da liberação e  $b$  é para quando existe a possibilidade de um efeito de liberação abrupta inicial (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Peppas (1987) utilizou este valor de  $n$  para caracterizar diferentes mecanismos de liberação como mostra a **Tabela 1**.

**Tabela 1. Interpretação dos mecanismos de liberação por difusão a partir de filmes poliméricos**

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco	Taxa em função do tempo
0,5	Difusão Fickiana	$t^{-0.5}$
$0,5 < n < 1,0$	Transporte anômalo	$t^{-n-1}$
1,0	Transporte Caso-II	Liberação ordem zero
Superior a 1,0	Transporte Super-Caso-II	$t^{-n-1}$

Fonte: Manadas; Pina; Veiga, (2002).

Outro modelo utilizado é o modelo de Baker-Lonsdale, que descreve a liberação controlada de uma matriz esférica, onde temos o declive da concentração em formas de microcápsulas ou microesferas, para ele temos a seguinte equação (5):

$$\frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = K_t \quad (5)$$

Onde  $M_t$  é quantidade de fármaco liberado ao tempo  $t$  e  $M_\infty$ , é a quantidade de fármaco liberada a um tempo infinito, e  $K$  corresponde ao declive. Essa equação é muito utilizada para a linearização dos dados de liberação de microcápsulas (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

## 2.4 POLÍMEROS BIODEGRADÁVEIS/BIOCOMPATÍVEIS

A melhora no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada depende estritamente da seleção de um agente polimérico apropriado, ou seja, que seja capaz de controlar a liberação do fármaco, sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e liberar o fármaco em um determinado tecido ou órgão alvo. Para isto é importante que o polímero seja inerte em meios aquosos.

Essas matrizes são constituídas por polímeros insolúveis, que originam estruturas porosas, na qual o fármaco está disperso, mantendo a mesma superfície aparente (LOPES, 2005).

### 2.4.1 Acetato de Celulose

A celulose é um homopolímero linear, insolúvel em água e de alta massa molecular, constituído de várias unidades repetidas de  $\beta$ -D-glicopiranosil, e unidas por ligações glicosídeas (1 $\rightarrow$ 4). As moléculas de acetato podem associar-se umas às outras, por meio de ligações de hidrogênio, devido sua natureza plana e linear (RIBEIRO, 2010).

O acetato de celulose (CA) é obtido através de uma reação de acetilação da celulose, que pode possuir um grau de substituição variante de 0 a 3, dependendo da sua estrutura e das condições reacionais, sendo que diferentes graus de acetilação afetam características como a solubilidade e a biodegradabilidade do composto. O acetato de celulose é produzido pela reação da celulose com anidrido acético e ácido acético, tendo o ácido sulfúrico como catalisador da reação (MEIRELES, 2007).

O polímero acetato de celulose é amorfo, não tóxico e inodoro, estável em óleos minerais, permeável ao vapor d'água, e dependendo do grau de substituição solúvel em acetona ou outros solventes orgânicos. Com o acetato de celulose é possível formar filmes transparentes, essencialmente rígidos e com certa flexibilidade. A obtenção de filmes a base do polímero gera muito interesse devido às excelentes propriedades mecânicas, químicas, compatibilidade biológica e capacidade de permeação, que são requisitos importantes para indústrias alimentícias, médicas (produção de fármacos), dentre outras (UGALDE, 2014; RIBEIRO, 2010).

O acetato de celulose apresenta as características necessárias para a fabricação de nanopartículas para liberação controlada, além de ser biocompatível e biodegradável (RAY et al., 2005). Além disso, o espectro de aplicações do acetato de celulose o torna comercialmente viável, devido, principalmente à sua baixa toxicidade, alta estabilidade térmica, elevada rigidez, elevada permeação à água, compatibilidade com uma série de agentes ativos e habilidade para formar micro e nanopartículas.

Em trabalho recente, o acetato de celulose produzido a partir do bagaço de cana-de-açúcar foi utilizado como membranas para o aprisionamento e posterior liberação controlada do antibiótico doxíciclina (RODRIGUES et al., 2009). Este mesmo grupo de pesquisadores (CRUZ et al., 2011) produziu micropartículas de acetato de celulose obtido a partir da celulose extraída das fibras do caroço de manga para liberação controlada do paracetamol. Os resultados obtidos mostram a viabilidade de produzir matrizes microparticuladas para incorporação de fármacos a partir de fontes celulósicas alternativas.

#### 2.4.2 Amido

O amido é um polissacarídeo de reserva dos vegetais e está armazenado na forma grânulos, que pode ser obtido de diversas fontes vegetais, como cereais, raízes e tubérculos,

além de frutas e legumes. Ele é formado por dois tipos de polímeros de glicose, a amilose e a amilopectina, que possuem estruturas e funcionalidades bem diferentes.

A amilose é um polímero linear composto por unidades de D-glicose ligadas por ligações  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4), com alto grau de polimerização, dependendo da fonte do amido. A amilopectina é um polímero altamente ramificado, com unidades de D-glicose ligadas através de ligações  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) e ramificações em  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6). A variação nas proporções entre estes componentes resultam em grânulos de amido com propriedades diferentes (MALI, et al, 2010).

A aplicação do amido na produção de filmes se baseia nas propriedades químicas, físicas e funcionais da amilose para formar géis e na sua capacidade para formar filmes. As moléculas de amilose, quando em solução, tendem a se orientar paralelamente, aproximando-se o suficiente para que se formem ligações de hidrogênio entre hidroxilas de polímeros adjacentes, e isso diminui a afinidade do polímero pela água. Para a obtenção de um material termoplástico a base de amido, a sua estrutura granular semicristalina precisa ser destruída para dar origem a uma matriz polimérica homogênea e essencialmente amorfa (MALI, et al, 2010).

Segundo Bandeira (2012), os filmes de amido vêm sendo cada vez mais aplicados, na expectativa de agregar valor farmacotécnico as formulações, principalmente no que diz respeito às características estéticas, mascarando sabores e odores desagradáveis, assim como para o uso de liberação controlada de fármacos.

A biodegradabilidade dos polímeros em geral é um atributo explorado na modulação da liberação de fármacos, uma vez que é altamente desejável que um material introduzido no organismo desapareça depois de cumprida sua função, sem a necessidade de intervenções para sua retirada. O amido encaixa-se perfeitamente nessas condições, sendo considerado promissor para produção de sistemas liberadores de fármacos (VILLANOVA, et al. 2010).

## 2.5 ÁCIDO CINÂMICO

O ácido cinâmico consiste em um ácido aromático naturalmente encontrado no óleo de canela (*Cinnamomum zeylanicum*) e folhas de coca (*Erythroxylum coca*), juntamente com outros fenilpropanóides. Naturalmente encontrado na sua forma *trans* (LIU et al., 1995), esse ácido corresponde a um hormônio vegetal pertencente ao grupo das auxinas, responsáveis pelo crescimento e a diferenciação celular. Segundo dados da literatura o ácido cinâmico apresenta

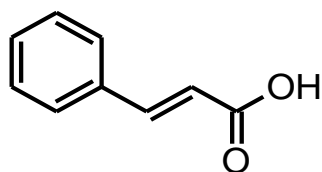
atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e antitumoral (NIERO, 2010; EKMEKCIOGLU et al., 1998).

Estudos mostraram que compostos da classe dos fenilpropanóides apresentam relevante atividade viral (MURAKAMI et al., 2000). Foi observada em estudos recentes que o ácido cinâmico apresentou atividade virustática na replicação do ciclo viral de herpesvírus equino (GRAVINA et al., 2011) e derivados do ácido cinâmico, como os ácidos rosmarínico, caféico, ferúlico, que possuem atividade antirretroviral descrita na literatura (BAILLY; COTELLE, 2005).

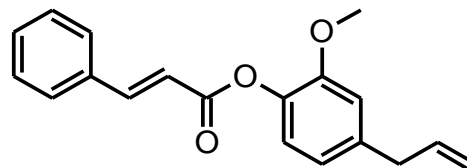
Além disso, o ácido cinâmico é um produto natural que possui baixa toxicidade e um amplo espectro de atividades biológicas. Na busca de novos compostos farmacologicamente ativos, derivados do ácido cinâmico são considerados importantes e promissores por apresentarem elevado potencial para o desenvolvimento de fármacos (SOVA, 2012).

Revisões recentes (GUSMAN, 2014; LONE, SHUAB E KOUL, 2013; SHARMA, 2011) têm reportado que substâncias relacionadas ao ácido cinâmico possuem atividades anticâncer, antituberculósica, antimalárica, antifúngica, antimicrobiana, antiaterogênica, antioxidante, antidiabética, hepatoprotora, anticolesterolêmica, antihiperlipidêmica, antimalárica, antiviral, anti-inflamatória. Serkedjieva et al. (1992) em estudos com ésteres de ácido cinâmico, observou que os mesmos inibiram significativamente a infecção por vírus da influenza A (H3N3). Durante a realização do presente projeto, Glaser et al. (2015) reportaram que os cinamatos de timila e de eugenila possuem atividade contra esquistossômulos e vermes adultos de *Schistosoma mansoni*.

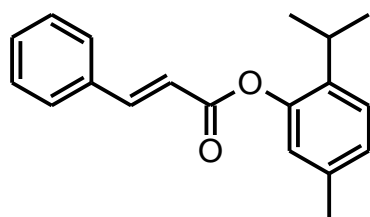
Neste contexto, este projeto tem como objetivo estudar a liberação controlada do ácido cinâmico e dos derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina com potencial atividade inibitória de enzimas de replicação do HIV. Estes derivados foram sintetizados e caracterizados por Souza (2015). A representação estrutural do ácido cinâmico e dos derivados utilizados nesse trabalho estão apresentadas na **Figura 3**.



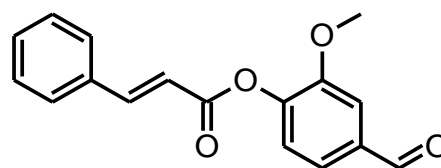
*Ácido Cinâmico*



*Cinamato de Timila*



*Cinamato de Eugenila*



*Cinamato de Vanilina*

**Figura 3: Representação estrutural do ácido cinâmico e dos derivados utilizados nesse trabalho.**  
**Fonte: Autoria própria.**

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo principal desse trabalho é o estudo de liberação controlada de substâncias com potencial antirretroviral (cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina) utilizando sistemas baseados em polímeros biodegradáveis/ biocompatíveis.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter filmes a base de acetato de celulose e de amido puro;
- Obter filmes de acetato de celulose e de amido contendo os derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina;
- Obter nano e micropartículas a base de acetato de celulose puro;
- Obter nano e micropartículas a base de acetato de celulose contendo os derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina;
- Estudar propriedades morfológicas dos materiais obtidos;
- Avaliar o teor das substâncias bioativas incorporado nos materiais obtidos;
- Avaliar a liberação dos derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina através de medidas de espectrofotometria UV-Vis;
- Estudar a cinética de liberação.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Os polímeros utilizados foram acetato de celulose (CA,  $M_n = 30.000 \text{ g.mol}^{-1}$ , grau de substituição de 2,5) e poli (álcool vinílico) (PVA,  $M_n = 31,000 - 50,000 \text{ g.mol}^{-1}$ ) adquiridos da Sigma-Aldrich e Amido Solúvel (AM) adquirido da Dinâmica Química Contemporânea Ltda. Os solventes utilizados foram acetona e diclorometano adquiridos da Synth. O glicerina foi adquirido da Proton Química®. O surfactante Tween 80 foi adquirido da Sigma-Aldrich. O ácido cinâmico (ACN) utilizado foi adquirido da Vetec. Os derivados, Cinamato de Eugenila, Cinamato de Timila e Cinamato de Vanilina, foram cedidos pelo acadêmico Souza (2015). Os demais reagente utilizados possuíam grau P. A. e foram utilizados sem tratamento.

### 4.1 OBTENÇÃO DOS FILMES

#### 4.1.1 Preparação dos Filmes de Acetato de Celulose

Os filmes foram preparados pelo método *casting*. Inicialmente preparou-se uma solução do ácido cinâmico (ACN) e dos derivados cinamatos de eugenila (CNE) ou de timila (CNT) ou de vanilina (CNV) em acetona. Em seguida esta solução foi adicionada à solução de acetato de celulose preparada previamente com o mesmo solvente. A mistura do CA com o foi homogeneizada em um agitador magnético por 4 horas em temperatura ambiente. Após a homogeneização a solução foi espalhada em placa de vidro e o solvente evaporado em temperatura controlada por 24 horas.

Em todos os casos foi mantida a proporção do acetato de celulose na solução em 11% em massa e 5% em massa de substância bioativa, obtendo-se os filmes de: acetato de celulose/ácido cinâmico (CA/ACN), acetato de celulose/cinamato de timila (CA/CNT), acetato de celulose/cinamato de eugenila (CA/CNE) e acetato de celulose/cinamato de vanilina (CA/CNV).



#### 4.1.2 Preparação dos Filmes de Amido

Os filmes foram preparados pelo método *casting*. As soluções foram preparadas dispersando 10 g de amido solúvel em 100 mL de água destilada, em seguida adicionou-se 8 g de glicerina e 1 mL de ácido acético. A solução ficou sob agitação magnética em banho-maria a 75°C. Em seguida a solução foi dividida e vertida em duas placas de petri que ficaram em temperatura ambiente por 24 horas e em seguida foram levadas a temperatura controlada (60 °C) de 3 a 4 dias, para a evaporação do solvente.

Os filmes com substâncias bioativas foram preparados utilizando a mesma metodologia do filme puro com adição de 1% em massa dos derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina. Os derivados foram previamente solubilizados em acetona e incorporados à solução. A solução permaneceu em constante agitação e em temperatura controlada por 20 minutos, obtendo-se os filmes de: amido/ácido cinâmico (AM/ACN), amido/cinamato de timila (AM/CNT), amido/cinamato de eugenila (AM/CNE) e amido/cinamato de vanilina (AM/CNV).

#### 4.2 OBTENÇÃO DAS NANO E/OU MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE

Dois métodos foram utilizados na obtenção das nano e/ou micropartículas de acetato de celulose puro e contendo os derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina, utilizando a técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente, onde a influência do tipo de agitador foi investigada na obtenção de nano e/ou micropartículas.

##### 4.2.1 Método 1.

A metodologia utilizada para obtenção das micropartículas de acetato de celulose puro foi adaptada de Neves et al. (2014) A fase orgânica (FO) foi preparada, sob agitação magnética por uma hora, utilizando 20,0 mL de diclorometano e 300 mg de CA. A fase aquosa (FA) foi

preparada pela dissolução de 1,0 g de monooleato desorbitano polioxietilenado (Tween 80) em 100 mL água sob agitação magnética. Após 10 minutos nessas condições, a fase orgânica foi vertida na fase aquosa lentamente e sob agitação magnética vigorosa, que foi mantida até a evaporação total do solvente, à temperatura de 40 °C. O produto obtido foi filtrado, lavado com água e seco a temperatura controlada.

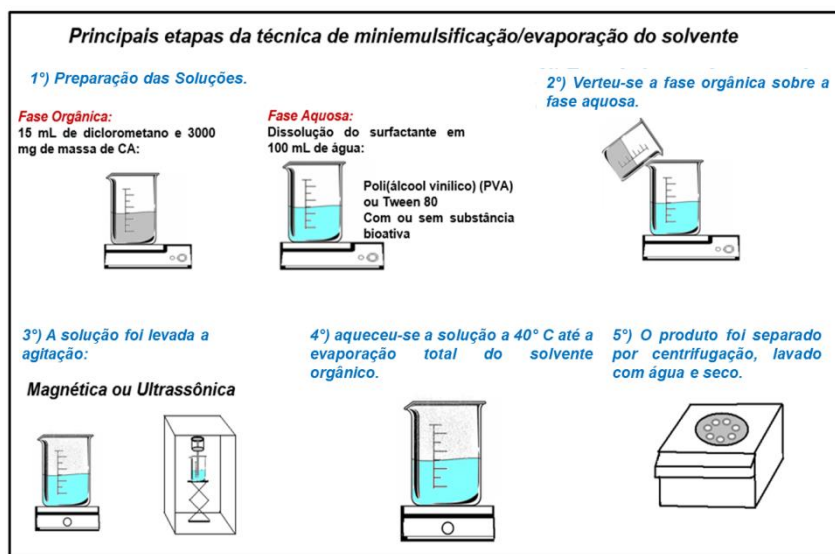
As micropartículas de acetato de celulose/ácido cinâmico (MCA/ACN), acetato de celulose/cinamato de timila (MCA/CNT), acetato de celulose/cinamato de eugenila (MCA/CNE) e acetato de celulose/cinamato de vanilina (MCA/CNV) foram preparadas utilizando a metodologia descrita para a preparação das micropartículas de acetato de celulose puro com adição de 5% em massa dos derivados, que foram dispersos na fase orgânica.

#### 4.2.2 Método 2.

A metodologia utilizada para obtenção das nanopartículas de acetato de celulose foi adaptada de Oliveira et al., (2014). A fase orgânica foi preparada, sob agitação magnética por 2 horas, utilizando 15,0 mL diclorometano e 300 mg de CA. A fase aquosa foi preparada pela dissolução de 500 mg do surfactante poliálcool vinílico (PVA) em 100 mL de água destilada sobre agitação magnética. Em seguida, a fase orgânica foi vertida na fase aquosa e levada a um ultrassom de ponta utilizando uma frequência de 20 kHz por 5 min, com ciclos de 30 segundos. Após a sonicação, a solução a 40°C foi aquecida até a evaporação total do solvente. O produto obtido foi separado por centrifugação, lavado com água e seco a temperatura controlada.

As nanopartículas de acetato de celulose/ácido cinâmico (NCA/ACN), acetato de celulose/cinamato de timila (NCA/CNT), acetato de celulose/cinamato de eugenila (NCA/CNE) e acetato de celulose/cinamato de vanilina (NCA/CNV) foram preparadas utilizando a metodologia descrita para a preparação das nanopartículas de acetato de celulose puro com adição de 5% em massa dos derivados que foram dispersos na fase orgânica.

A **Figura 4** apresenta o esquema das principais etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente.



**Figura 4: Esquema das principais etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente. Fonte: Autoria própria.**

### 4.3 PREPARAÇÃO DOS FLUÍDOS

O fluido de simulação gástrica, o fluido de simulação intestinal e o fluido de simulação da pele foram preparados de acordo com Brasil (2010).

#### 4.3.1 Fluido de Simulação da Gástrica

A solução tampão ácida foi preparada utilizando 2,0 g de cloreto de sódio em 100 mL de água. Adicionar 7,0 mL de ácido clorídrico e diluir para 1000 mL. Ajustou o pH para 1,2, com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio  $10 \text{ mol.L}^{-1}$ .

#### 4.3.2 Fluido de Simulação Intestinal

A solução tampão básica foi preparada utilizando 6,8 g de fosfato de potássio monobásico em 900 mL de água destilada, juntamente com 77 mL de hidróxido de sódio  $0,2 \text{ mol L}^{-1}$ . Ajustou o pH para 7,4 com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio  $0,2 \text{ mol.L}^{-1}$ .

### 4.3.3 Flúido de Simulação da Pele

A solução tampão salina foi preparada utilizando 80,0 g de cloreto de sódio, 2,0 g de cloreto de potássio, 14,4 g de fosfato de sódio dibásico e 2,4 g de fosfato de potássio monobásico em 1000 mL de água destilada. Ajustou o pH para 6,8 com ácido clorídrico ou hidróxido de sódio.

## 4.4 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS

### 4.4.1 Coeficiente de Partição

O coeficiente de partição das substâncias bioativas foi calculado utilizando o software *Molinspiration Online Property Calculation Toolkit* ([www.molinspiration.com/](http://www.molinspiration.com/)) que se baseia em descritores moleculares, para determinar algumas propriedades das moléculas.

### 4.4.2 Caracterização Morfológica

A morfologia e tamanho das partículas foram analisados por Microscopia Óptica (MO) e Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).

Microscópio óptico utilizado foi Microscópio Digital USB, ampliação 20-800x.

Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV) utilizado foi Shimadzu, modelo SS 550 Superscan, voltagem de aceleração de 15 kV e intensidade de corrente de 30  $\mu$ A. A superfície das amostras foi previamente cobertas com uma fina camada de ouro. As análises foram realizadas na Universidade Estadual de Maringá, por intermédio do prof. Dr. Adley Forti Rubira. O tamanho médio das amostras foi determinado pelo software *Size Meter*.

#### 4.4.3 Índice de Intumescimento

O procedimento experimental utilizado é uma adaptação do método descrito por Moustafine et al., (2006). Primeiramente pesou-se uma amostra do filme e em seguida a mesma foi imersa em 10 mL do fluído de simulação da pele, durante 48 horas a temperatura de 36 °C. Durante todo o experimento a membrana foi retirada, do fluído, seca e pesada periodicamente. O índice de intumescimento ( $I_i$ ) foi calculado a partir da equação (6).

$$I_i(\%) = \frac{(M_2 - M_1) * 100}{M_1} \quad (6)$$

Onde  $M_1$  é o valor inicial da massa da amostra e  $M_2$  é o valor final da amostra da massa.

#### 4.4.4 Identificação das substâncias bioativas

Para determinar a incorporação das substâncias bioativas, primeiramente foi retirada da fase aquosa resultante do processo produção das nano e micropartículas, seções 4.2.1 e 4.2.2, uma alíquota de 3 mL para a identificação das substâncias bioativas na solução. Para determinar a presença das substâncias nas partículas, foi pesado 500 mg das amostras MCA/CNE e MCA/CNT, que foram dispersas em 5 mL de acetona. Posteriormente uma alíquota de 3 mL foi retirada e levada para as leituras de absorvância em um Espectrofotômetro UV-Vis T70+, *PG Instruments*.

#### 4.4.5 Liberação controlada das substâncias bioativas

A liberação das substâncias bioativa foi feita imergindo os filmes em um fluído de simulação da pele com pH 6,8. Para o estudo de liberação das nano e/ou micropartículas, as partículas foram colocados dentro de membranas de celulose e posteriormente imergidas em

um fluido de simulação intestinal com pH 7,4 ou em fluido de simulação estomacal com pH 1,2.

Para analisar o tempo e a forma (rápida/lenta) de liberação das substâncias bioativas dos materiais obtidos, estas soluções foram mantidas sob agitação constante e com temperatura controlada de 37 °C. Alíquotas de 3 mL foram recolhidas, em intervalos de tempo variando de 5 min até 3 dias, e em seguida, leituras de absorção foram realizadas em Espectrofotômetro UV-Vis T70+, *PG Instruments*. Posteriormente as alíquotas foram devolvidas para dentro do frasco. A concentração das substâncias bioativas liberadas foram determinadas a partir de uma curva analítica, correlacionando a absorção *versus* concentração das substâncias bioativas utilizadas.

Depois de obtidos os dados foram aplicados modelos matemáticos para determinação do mecanismo de liberação das substâncias bioativas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 OBTENÇÃO DOS FILMES DE ACETATO DE CELULOSE

As membranas de acetato de celulose podem apresentar diferentes morfologias dependendo da forma das quais são produzidas. Membranas densas apresentam pequenos poros que possuem tamanhos uniformes e estão distribuídos ao longo das membranas, diferente das membranas porosas, que possuem grandes poros ao longo da estrutura além de serem opacas. As membranas densas são obtidas a partir do espalhamento da solução polimérica seguido da evaporação do solvente (RIBEIRO, 2010).

As fotografias dos filmes de acetato de celulose obtidos estão apresentados na **Figuras 5**. Observou-se que os todos os filmes ficaram com o aspecto visual transparente, mostrando que possuem uma morfologia densa e uniforme (RIBEIRO, 2010), e possuem uma espessura média de 0,5 mm. A morfologia dos filmes será investigada futuramente por microscopia eletrônica de varredura. Observou-se também que a incorporação das substâncias bioativas não modificou suas características visuais, indicando boa compatibilidade entre o acetato de celulose e o ácido cinâmico e seus derivados.

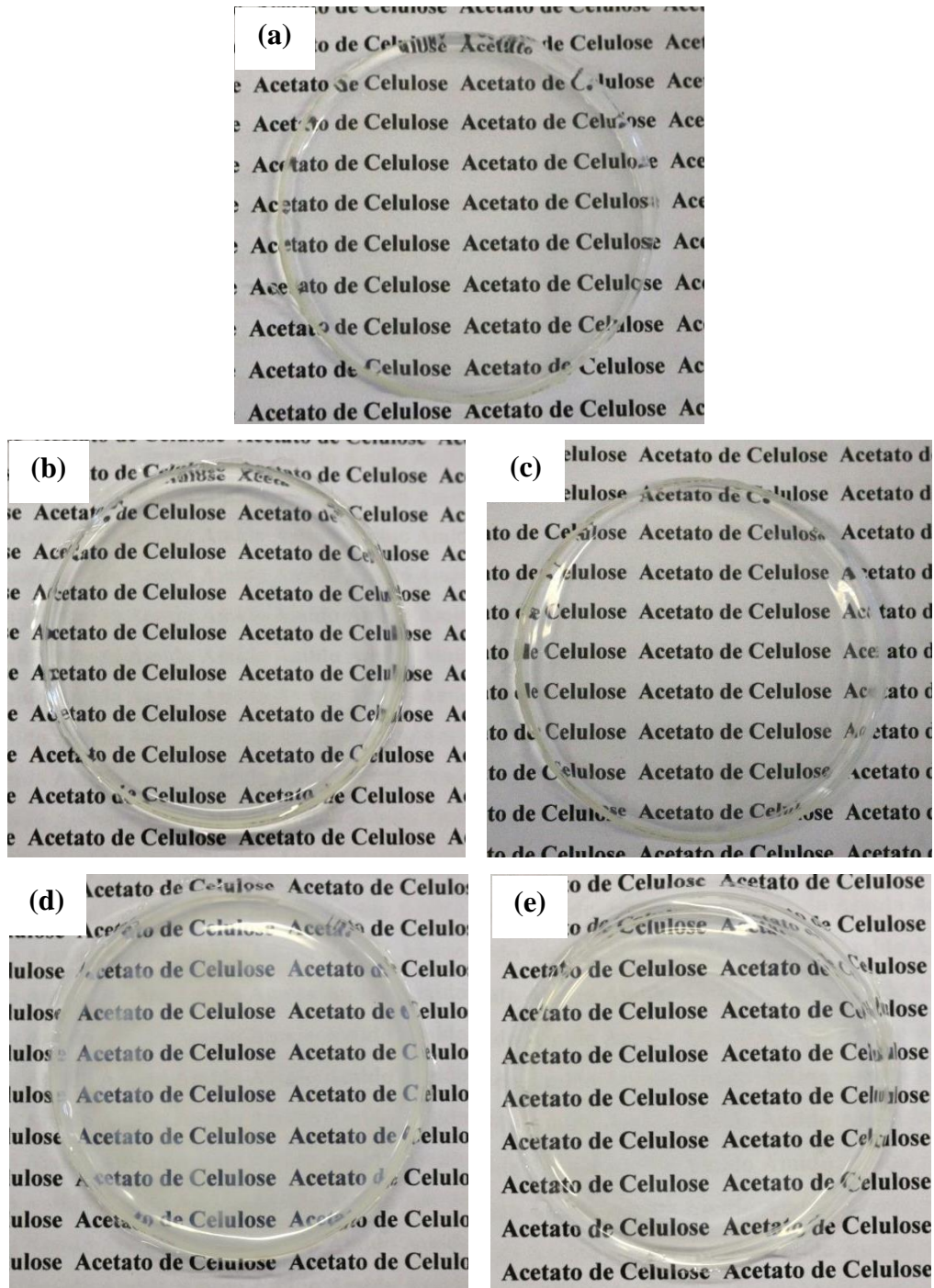


Figura 5: Fotografia dos filmes de acetato de celulose obtidos: (a) puro, (b) com ácido cinâmico, (c) com cinamato de eugenila, (d) com cinamato de timila e (e) com cinamato de vanilina.  
Fonte: Autoria própria.



## 5.2 OBTENÇÃO DOS FILMES DE AMIDO

As propriedades dos filmes de amido variam de acordo com a razão entre amilose e amilopectina. As moléculas de amilose e amilopectina interagem principalmente com ligações de hidrogênio, formando um filme com duas fases, uma rica em amilose e outra rica em amilopectina. As interações entre as moléculas de amilose e amilopectina podem ser tão fortes, que os filmes de amido tornam-se quebradiços. A adição de plastificante, como a glicerina ou sorbitol, nos filmes de amido ajudam a interromper a formação da dupla hélice da amilose com fragmentos da amilopectina, reduzindo as interações intermoleculares entre as cadeias, aumentando a mobilidade das cadeias dos polímeros, tornando-os mais flexíveis (MALI; GROSSMANN, 2003).

Neste sentido, os filmes de amido obtidos neste trabalho foram preparados utilizando glicerina como plastificante, as fotografias dos filmes de amido estão apresentadas na **Figura 6**. De maneira geral, todos os filmes são translúcidos, indicando morfologia densa e uniforme, e apresentam boa flexibilidade, maleabilidade e possuem espessura de 1 mm. Além disso, o acréscimo dos derivados não modificou as características mecânicas e visuais dos filmes de amido.

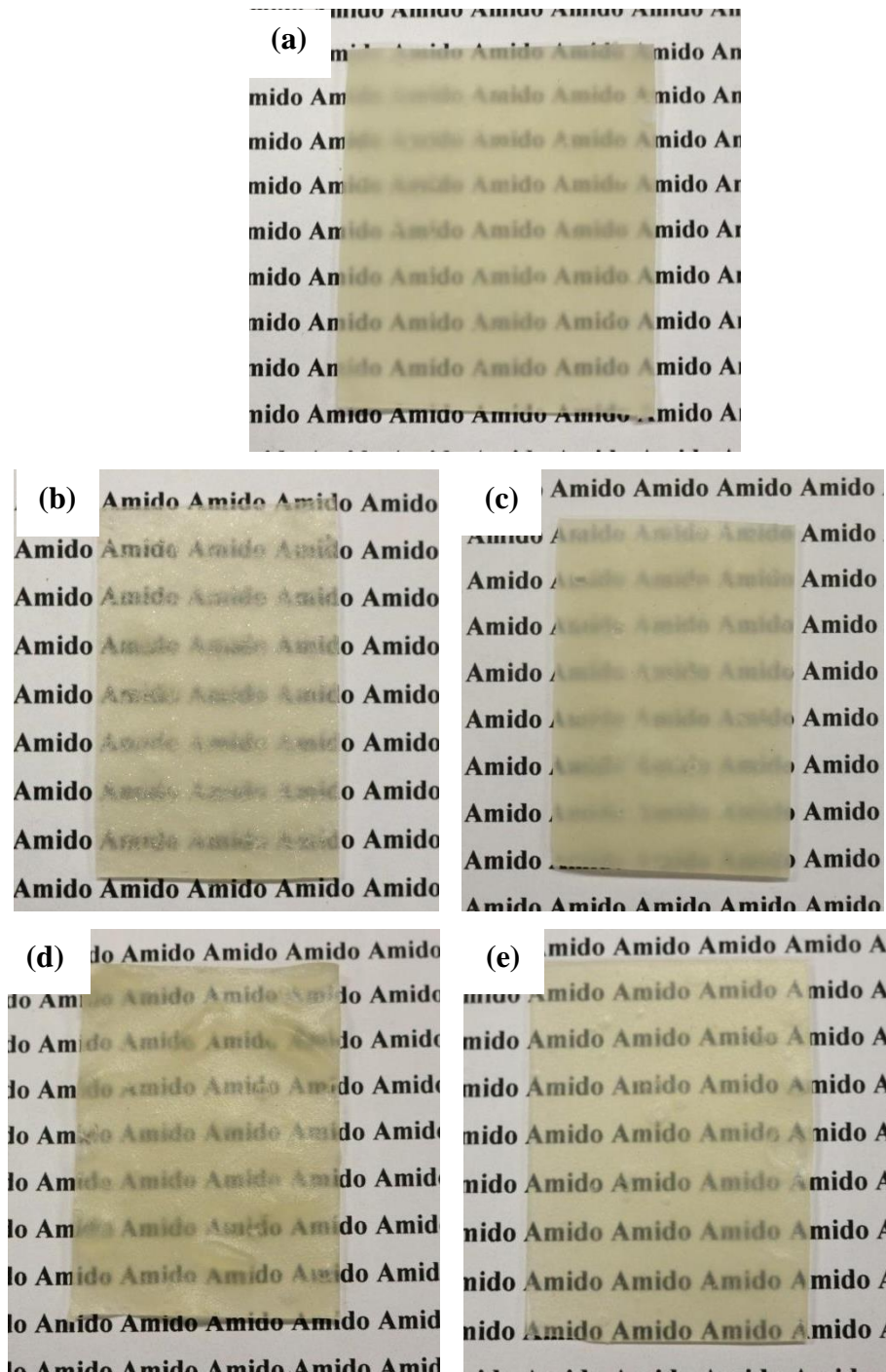


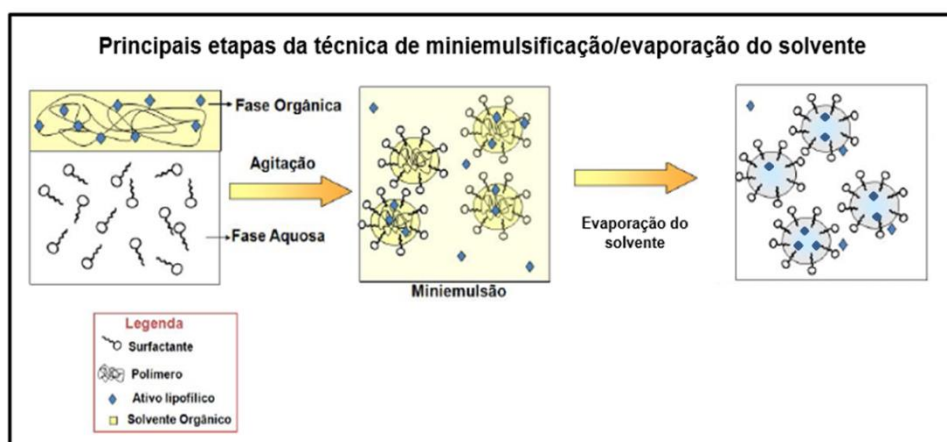
Figura 6: Fotografia dos filmes de amido obtidos: (a) puro, (b) com ácido cinâmico, (c) com cinamato de timila, (d) com cinamato de eugenila e (e) com cinamato de vanilina.  
Fonte: Autoria própria.

### 5.3 OBTENÇÃO DAS NANO E MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE

As nano e/ou micropartículas são promissores liberadores de fármacos, principalmente as constituídas por polímeros biodegradáveis, devido às suas potencialidades terapêuticas, à maior estabilidade nos fluídos biológicos e de armazenamento. Para sistemas de liberação controlada de fármacos, é bastante comum classificar as nanopartículas como sendo partículas com um diâmetro inferior a 1  $\mu\text{m}$  e, por sua vez, as micropartículas como sendo partículas com um diâmetro entre 1  $\mu\text{m}$  e 1000  $\mu\text{m}$  (TAN; CHOONG; DASS, 2010).

Nano e/ou micropartículas biodegradáveis podem ser produzidas através de diferentes métodos, como por exemplo, emulsificação/evaporação de solvente, nanoprecipitação, *spray-drying*, fluídos supercríticos, polimerização em emulsão e a miniemulsificação/evaporação do solvente.

As micropartículas são mais frequentemente preparadas utilizando a técnica de emulsão, o esquema desta técnica está apresentada na **Figura 7**. A emulsão é um sistema contendo dois líquidos imiscíveis onde um dos quais está disperso no outro na forma de pequenas gotículas. De um modo geral, este método está baseado na dissolução de um fármaco, juntamente com um polímero, em determinado solvente, seguida pela adição, sob agitação constante, de um não-solvente à mistura. O não solvente causa à precipitação do polímero formando o sistema micro e/ou nanoestruturado (KIETZKE et al., 2003).

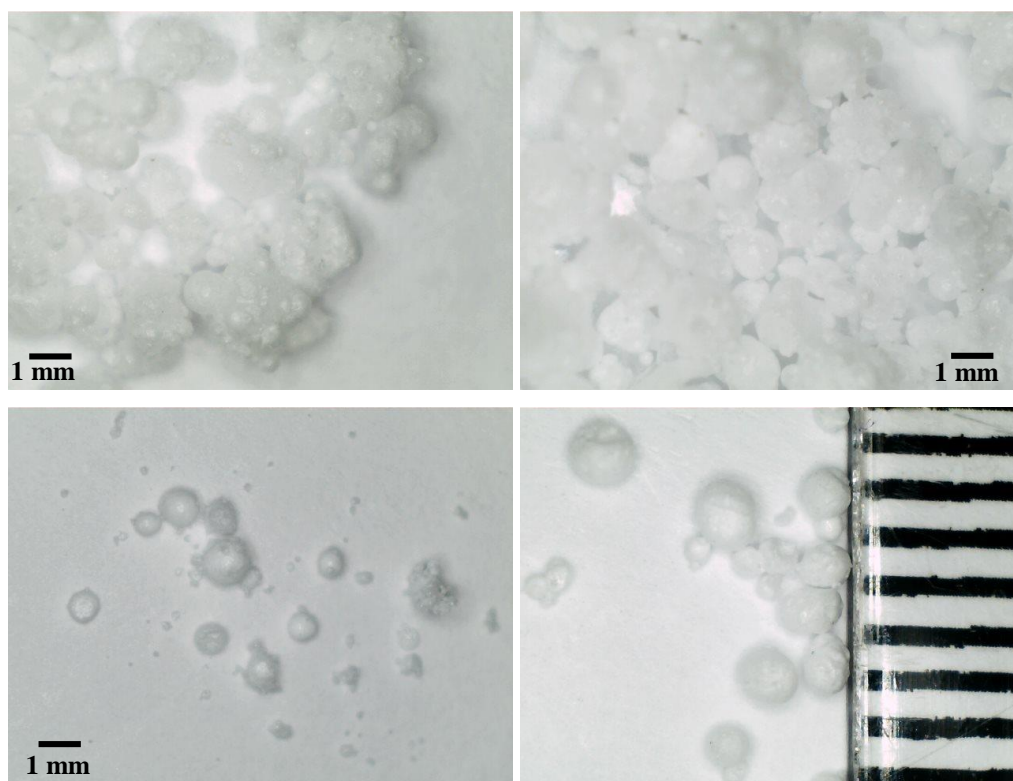


**Figura 7: Principais etapas da técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente.**  
Fonte: Adaptado de KIETZKE et al., (2003).

A obtenção de nano ou micropartícula vai depender do balanço das forças de quebraamento e coalescência das nanogotas durante o processo de obtenção, levando em conta a degradação difusional das gotas de menores tamanhos. Barbosa (1992) discute que o uso do ultrassom, nesse processo, facilita a formação de microesferas devido à alta homogeneização que divide as partículas formadas em tamanhos menores, pelo processo de cavitação. Além disso, outros fatores devem ser levado em conta, como por exemplo, o tipo de solvente, viscosidade da fase dispersa e presença de surfactante.

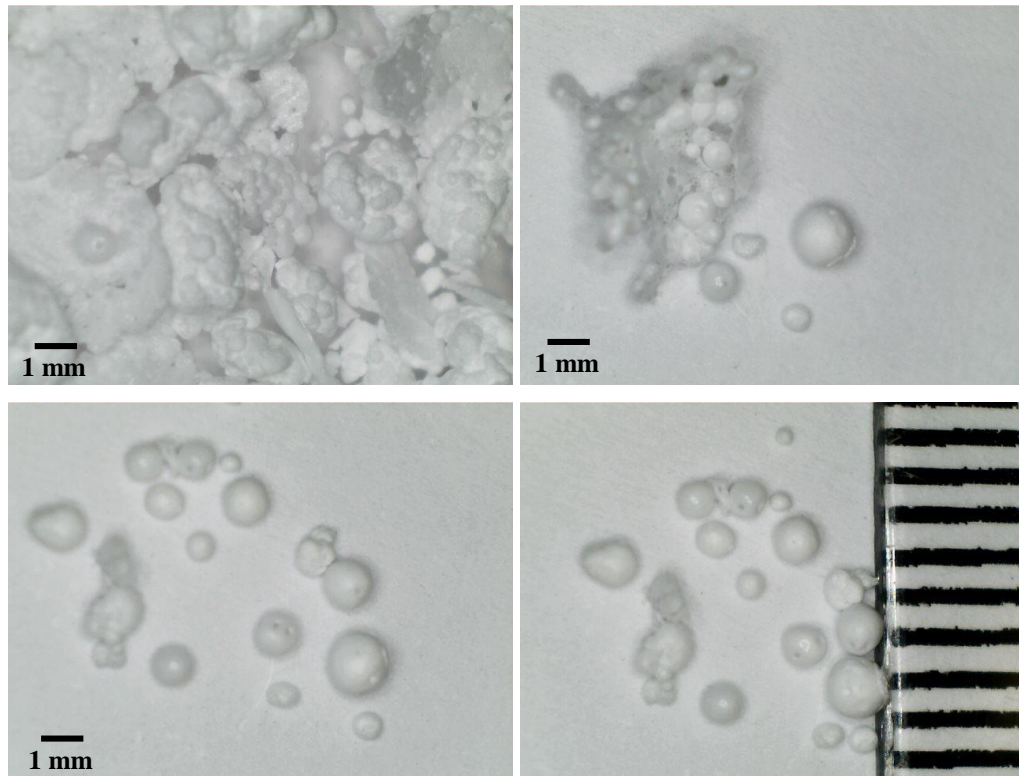
Desta forma, nesta parte do trabalho o tipo de agitador foi investigado na obtenção de nano e/ou micropartículas de CA empregando a técnica de miniemulsificação/evaporação do solvente.

Nas **Figuras 8 a 11** estão dispostas as imagens de microscopia óptica dos materiais obtidos pelo método 1. Observou-se que foram obtidas macroesferas compostas de várias outras esferas menores como diâmetro variando de 100 a 1000  $\mu\text{m}$ . A agregação das esferas pode ter ocorrido no momento da evaporação do solvente, que provavelmente ocorreu de forma lenta, fazendo com que as esferas em emulsão ficassem mais próximas umas das outras.



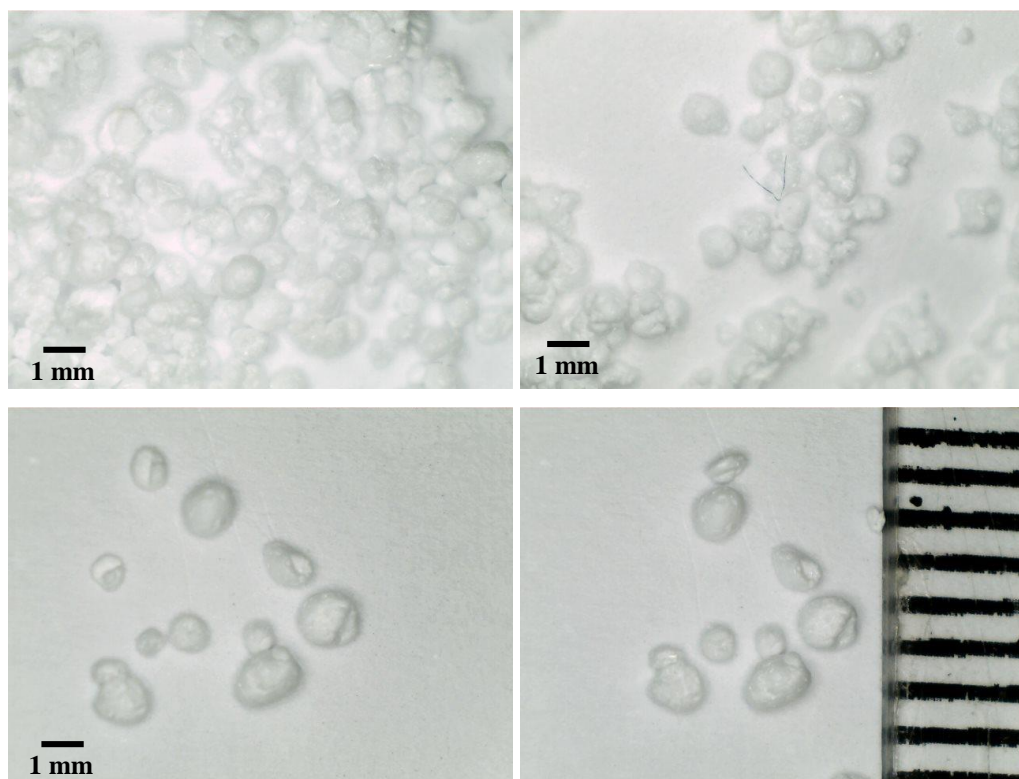
**Figura 8:** Imagens de Microscopia óptica das microesferas de acetato de celulose puro, obtidas pelo método 1.

**Fonte:** Autoria própria.



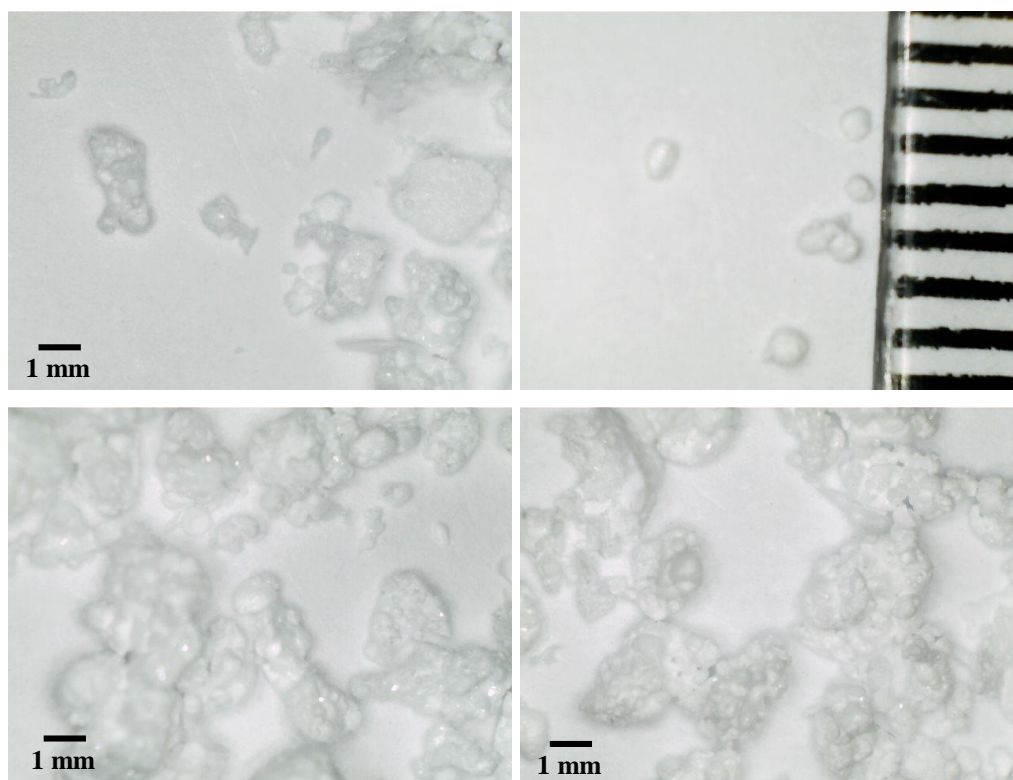
**Figura 9:** Imagens de Microscopia óptica das microesferas de acetato de celulose com ácido cinâmico, obtidas pelo método 1.

**Fonte:** Autoria própria.



**Figura 10:** Imagens de Microscopia óptica das microesferas de acetato de celulose com cinamato de eugenila, obtidas pelo método 1.

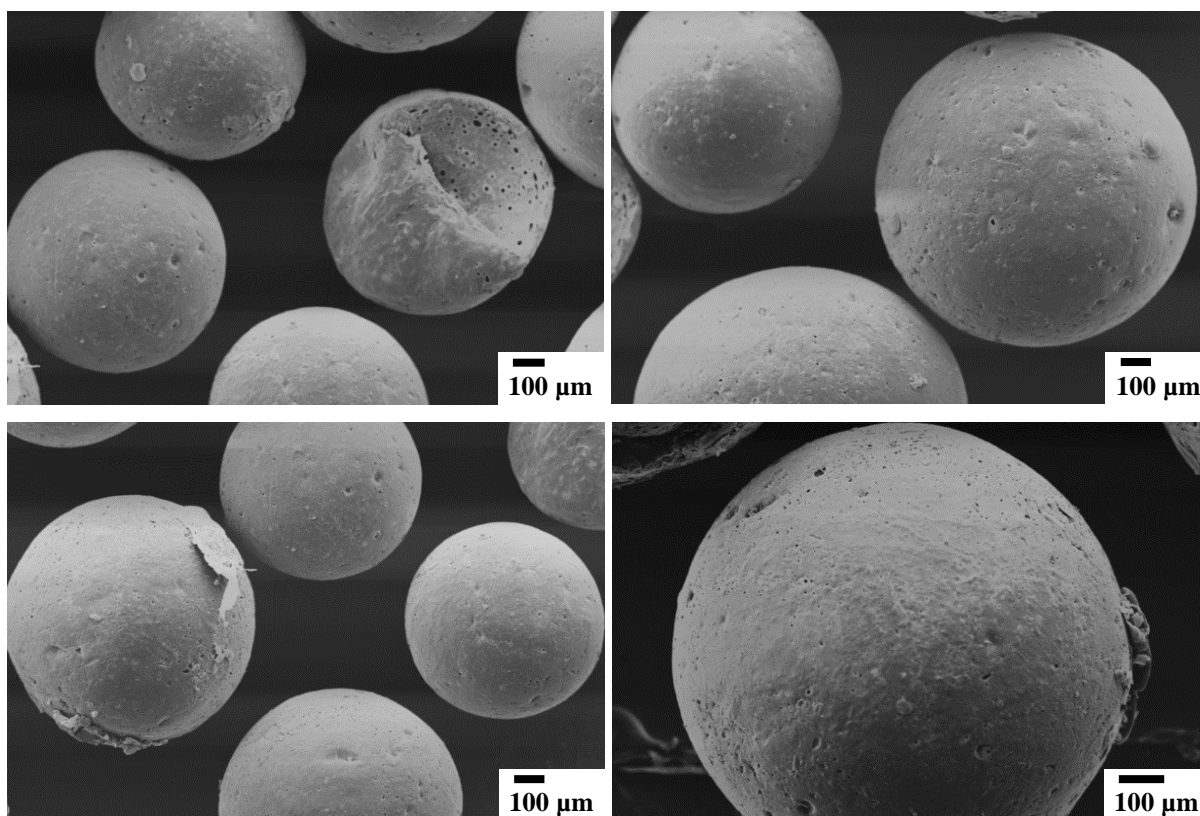
**Fonte:** Autoria própria.



**Figura 11:** Imagens de Microscopia óptica das microesferas de acetato de celulose com cinamato de timila, obtidas pelo método 1.

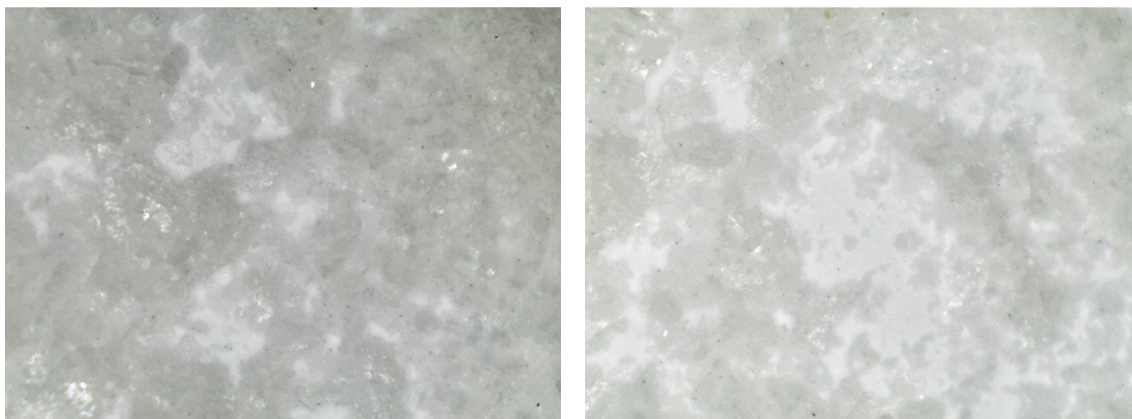
Fonte: Autoria própria.

As características morfológicas da superfície das micropartículas de CA puro foram investigadas por microscopia eletrônica de varredura, algumas micrografias estão apresentadas na **Figura 12**. A partir das micrografias é possível observar a formação de esferas densas, individualmente dispersas de CA com diferentes distribuição de diâmetro. O tamanho médio das microesferas determinado pelo *software Size Meter* foi de aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$ .



**Figura 12:** Micrografias de MEV das micropartículas de acetato de celulose puro em diferentes ampliações. Fonte: Autoria própria.

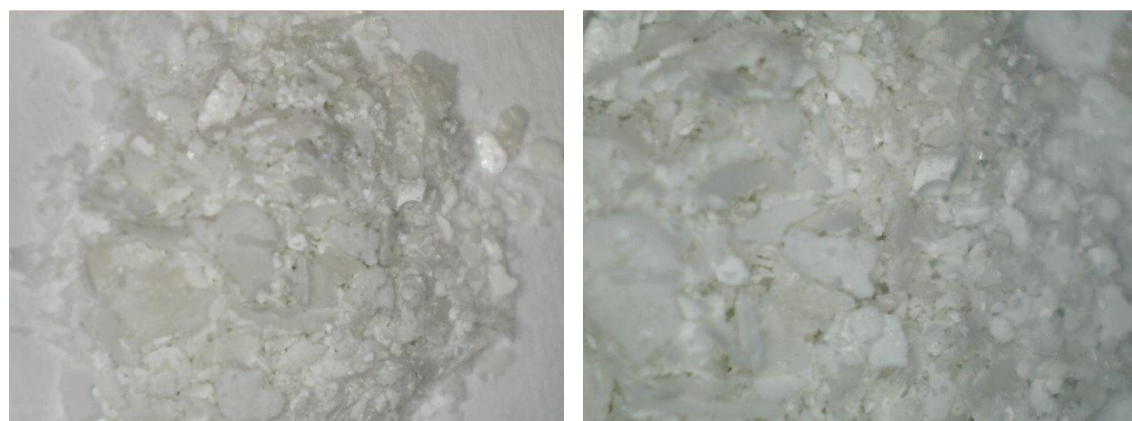
O método de obtenção das nanopartículas consiste em verter a fase orgânica contendo o polímero e a substância bioativa sobre a fase aquosa contendo o surfactante PVA, mantendo a emulsão por cinco minutos em agitação ultrassônica. Em seguida, o solvente é evaporado sobre agitação magnética vigorosa, seguida da centrifugação e secagem da amostra. As imagens de microscopia óptica do material obtido, pelo método 2, estão apresentadas nas **Figuras 13 a 16**, onde verificamos que nesta metodologia obteve-se a formação de placas e não de esferas.



**Figura 13:** Imagens de Microscopia óptica do material obtido pelo método 2, com acetato de celulose puro.  
**Fonte:** Autoria própria.

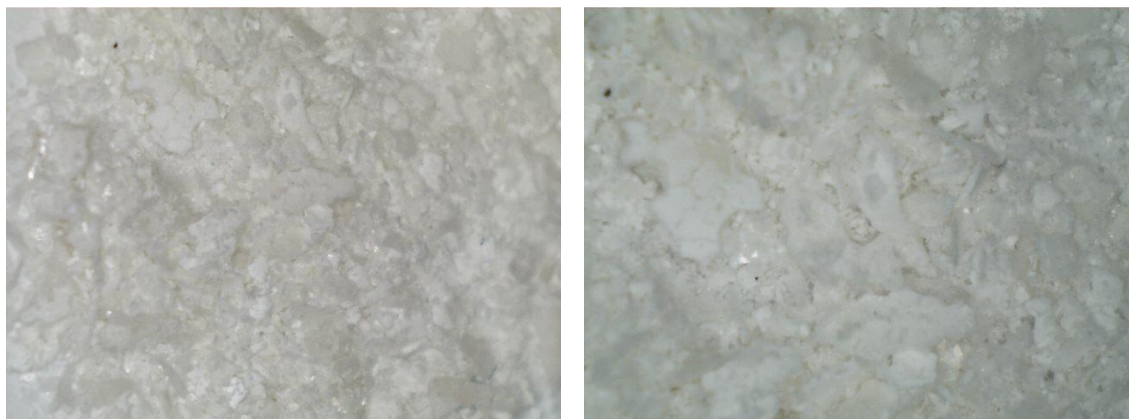


**Figura 14:** Imagens de Microscopia óptica do material obtido pelo método 2, com cinamato de timila.  
**Fonte:** Autoria própria.



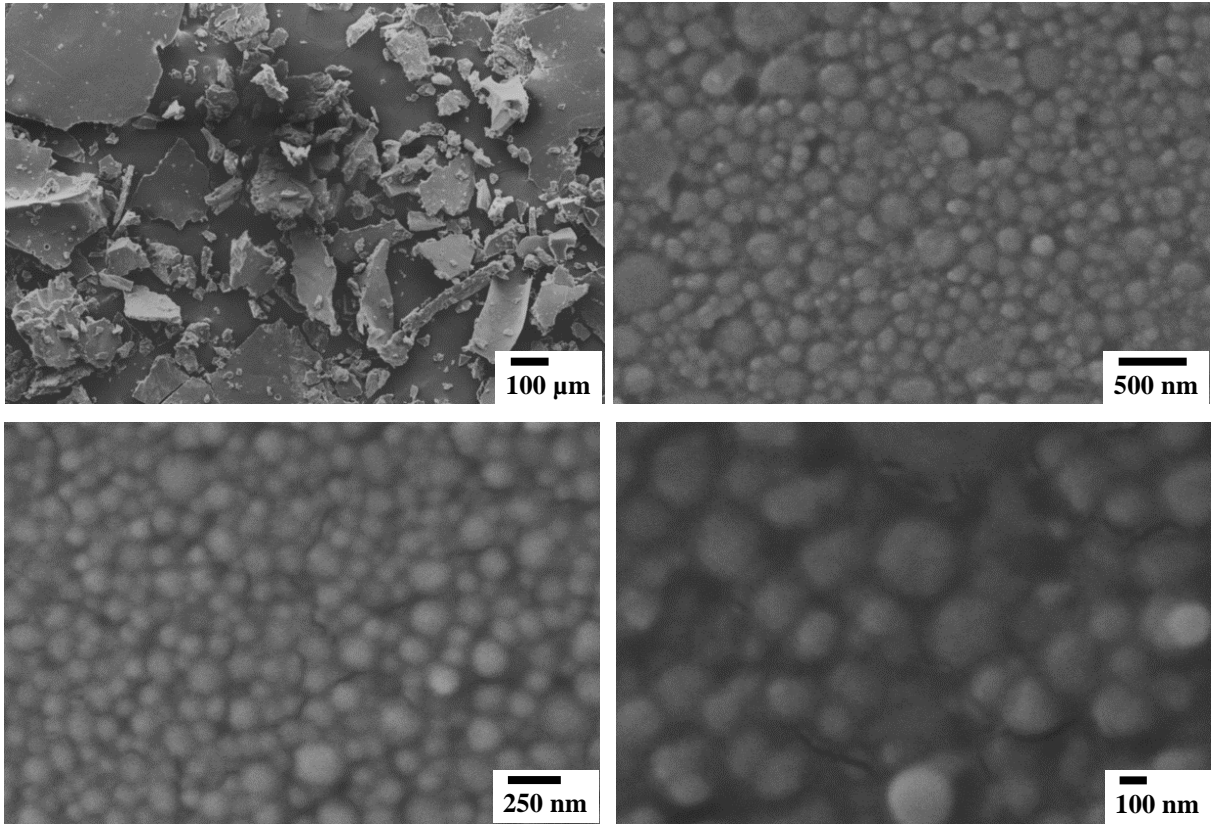
**Figura 15:** Imagens de Microscopia óptica do material obtido pelo método 2, com cinamato de eugenila.  
**Fonte:** Autoria própria.





**Figura 16:** Imagens de Microscopia óptica do material obtido pelo método 2, com cinamato de vanilina.  
**Fonte:** Autoria própria.

As micrografias de MEV das amostras contendo somente acetato de celulose (NCA) estão apresentadas na **Figura 17**. A partir das micrografias é possível observar inicialmente a formação de placas. Entretanto, as imagens com ampliação maiores revelaram a presença de nanopartículas aglomeradas, com diâmetro 100 a 200 nm. Neste sistema não foi observado a presença de esferas individuais, onde as partículas coalesceram, o que pode estar relacionado ao excesso de surfactante ou a evaporação lenta do solvente. Estes resultados confirmam que a obtenção de nanopartículas de acetato de celulose é possível com o uso do ultrassom.



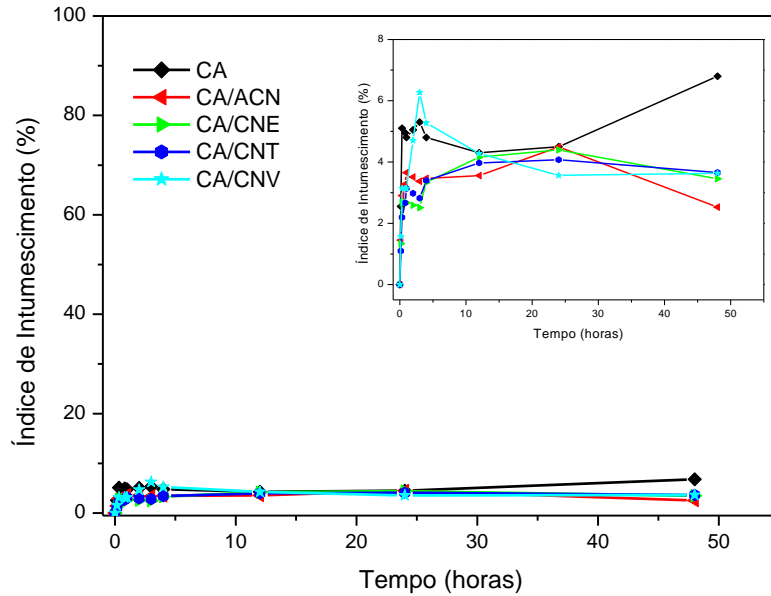
**Figura 17:** Micrografias de MEV das nanopartículas de acetato de celulose puro em diferentes ampliações.  
**Fonte:** Autoria própria.

#### 5.4 ÍNDICE DE INTUMESCIMENTO

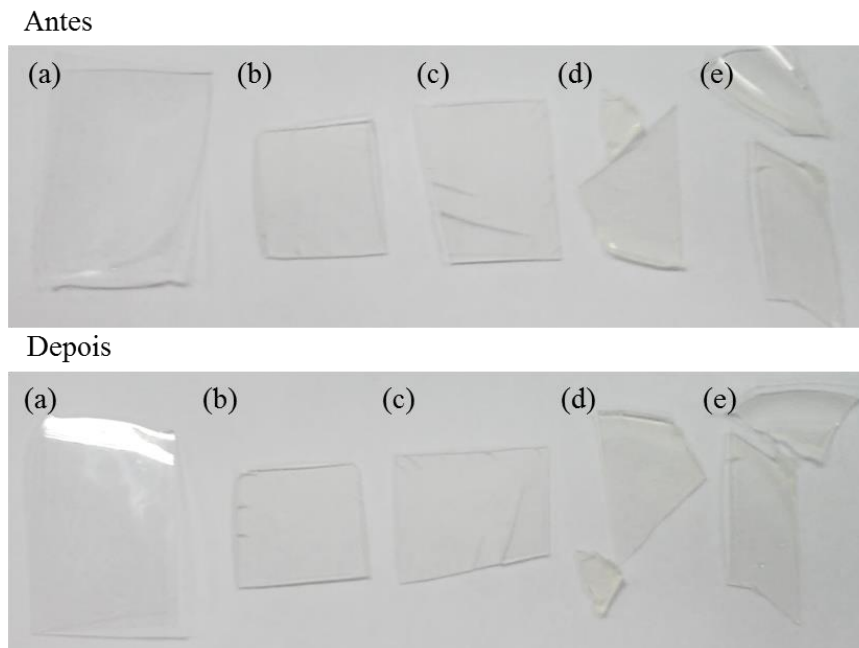
O índice de intumescimento ( $I_i$ ) é importante no estudo das matrizes poliméricas, já que avalia a capacidade de hidratação do polímero, propriedade que possui efeito na liberação da substância incorporada. Os resultados dos experimentos para a determinação do índice de intumescimento estão dispostos nas **Figuras 18 e 20**. O teste foi realizado por 48 horas, onde as amostras dos filmes foram mantidas no fluído de simulação da pele, com pH 6,8 e temperatura controlada (36 °C), e pesadas periodicamente.

Na **Figura 18** são apresentas as curvas do índice de intumescimento para os filmes de acetato de celulose, e observou-se que o intumescimento ocorre de forma semelhante em todos os filmes. Durante a primeira hora do experimento o índice de intumescimento aumenta gradativamente, chegando em um máximo de 6%, em dez horas, mantendo-se praticamente constante por 48 horas. Estes resultados indicam que o acetato de celulose não intumesce na presença de solução aquosa, estes resultados podem ser confirmados através das fotografias dos filmes de CA antes e após o teste de intumescimento (**Figura 19**), uma vez que não observou-se mudanças significativas no aspecto visual dos filmes puros e com as substâncias bioativas.

Estes resultados podem ser explicados, pelas propriedades do polímero, pois o acetato de celulose é hidrofóbico, e limita a penetração de água ou meios aquosos em suas cadeias, fazendo com que o polímero tenha pouca mobilidade para a liberação do fármaco (LOPES et al., 2005).



**Figura 18:** Curvas do teste de Índice de Intumescimento dos filmes de Acetato de Celulose.  
**Fonte:** Autoria própria.



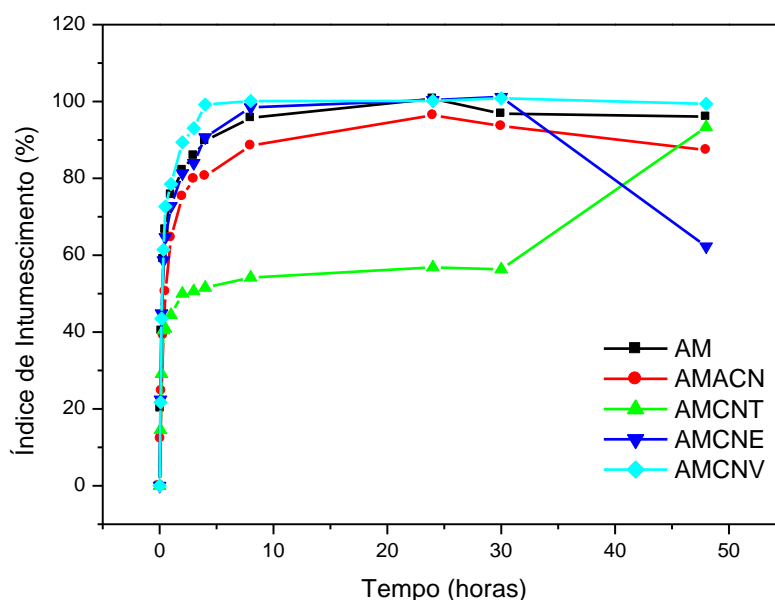
**Figura 19:** Fotografia dos filmes de acetato de celulose: (a)CA, (b) CA/ACN, (c) CA/CNT, (d) CA/CNE e (e) CA/CNV, antes e depois do teste de intumescimento.  
**Fonte:** Autoria própria.

Já para os filmes de amido puro observou-se um comportamento diferenciado em relação aos filmes de acetato de celulose, como mostra a **Figura 20**. Neste caso, o índice de intumescimento aumenta gradativamente atingindo máximo de 100% em dez horas, permanecendo constante até 48 %. Os filmes de amido com ácido cinâmico e o derivado de vanilina apresentam o mesmo comportamento dos filmes de amido puro (**Figura 20**).

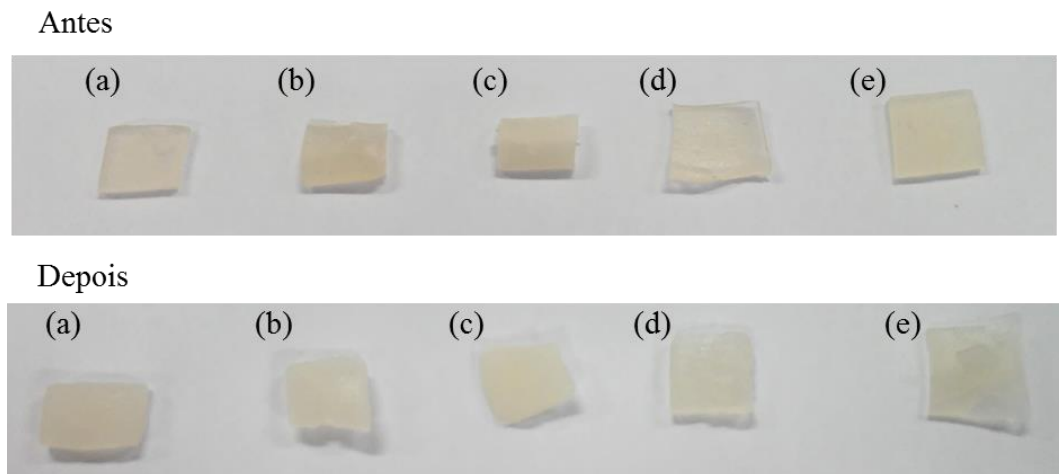
Entretanto, para os filmes de amido com o derivado timila o intumescimento ocorre de maneira mais lenta, nas primeiras 10 horas, tendo um índice de intumescimento de 50%. Somente após 48 horas atinge o máximo de intumescimento. Além disso, é possível observar para o filme de amido com cinamato de eugenila, que após 30 horas o índice de intumescimento diminui, pois o mesmo começa a perder massa. Esta perda de massa e o intumescimento dos filmes podem ser melhor visualizados nas fotografias dos filmes de amido (**Figura 21**).

Os filmes de amido possuem uma afinidade grande com os meios aquosos devido as muitas ligações de hidrogênio existentes entre os dois compostos. A presença das substâncias bioativas nos filmes não interferiu no intumescimento do mesmo, apesar do filme AM/CNT, ter tido um índice de intumescimento menor, quando comparado aos demais.

O intumescimento pode ser explicado, pois a permeação do meio aquoso nos filmes de amido permite que as cadeias do polímero tenham certa mobilidade, fazendo com que a substância bioativa presente no meio também tenha mobilidade e seja liberada mais facilmente, mostrando que o mecanismo de liberação do fármaco nesses filmes será possivelmente pelo processo de difusão (LOPES et al., 2005).



**Figura 20: Curvas do teste de Índice de Intumescimento dos filmes de Amido.**  
**Fonte: Autoria própria.**

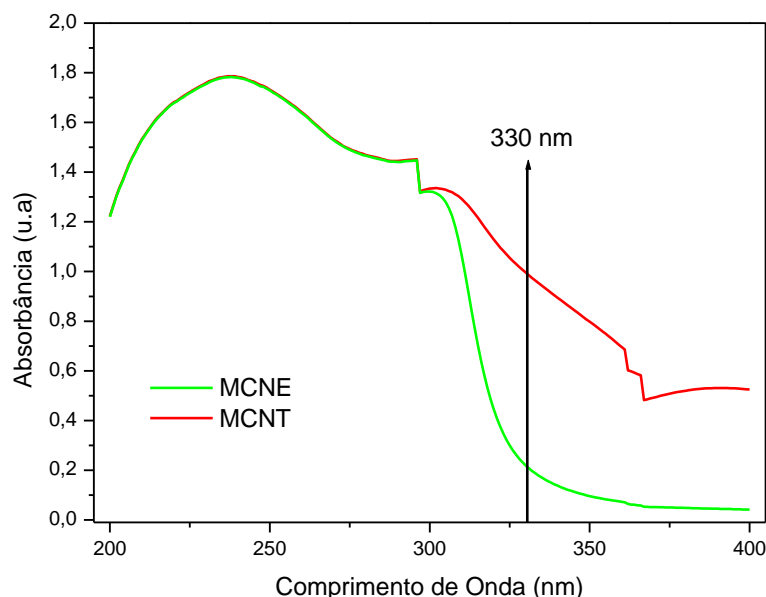


**Figura 21: Fotografia dos filmes de amido: (a) AM, (b)AM/ACN, (c)AM/CNT, (d) AM/CNE e (e) AM/CNV antes e depois do teste de intumescimento.**

**Fonte: Autoria própria.**

## 5.5 IDENTIFICAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

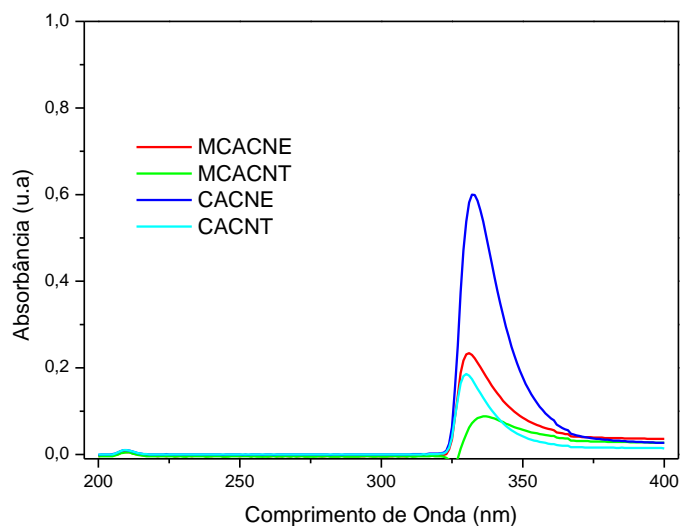
A incorporação das substâncias bioativas foi determinada a partir de espectroscopia no UV/Vis. Para este teste foram utilizadas duas amostras de micropartículas, uma contendo o cinamato de eugenila e outra contendo o cinamato de timila. No processo de produção das micropartículas a fase aquosa (na qual as partículas são formadas), foi armazenada, das fases foram retiradas alíquotas de 3 mL para a análise espectroscópica (**Figura 22**). No gráfico observou-se que a fase aquosa possui vários picos de absorbância, sendo o comprimento de onda de 330 nm o das substâncias bioativas, e observou-se que para a MCNT a absorbância indica uma grande quantidade de cinamato de timila na solução.



**Figura 22:** Espectros de absorbância em função do comprimento de onda da fase aquosa das micropartículas MCA/CNE e MCA/CNT.

Fonte: Autoria própria.

Para observar a quantidade de substância bioativa incorporada nas micropartículas, amostras foram dispersadas em acetona sobre agitação constante por 30 min. Após a dispersão total, uma alíquota de 3 mL foi retirada de cada amostra para a análise espectroscópica, cujos dados estão apresentados na Figura 23.



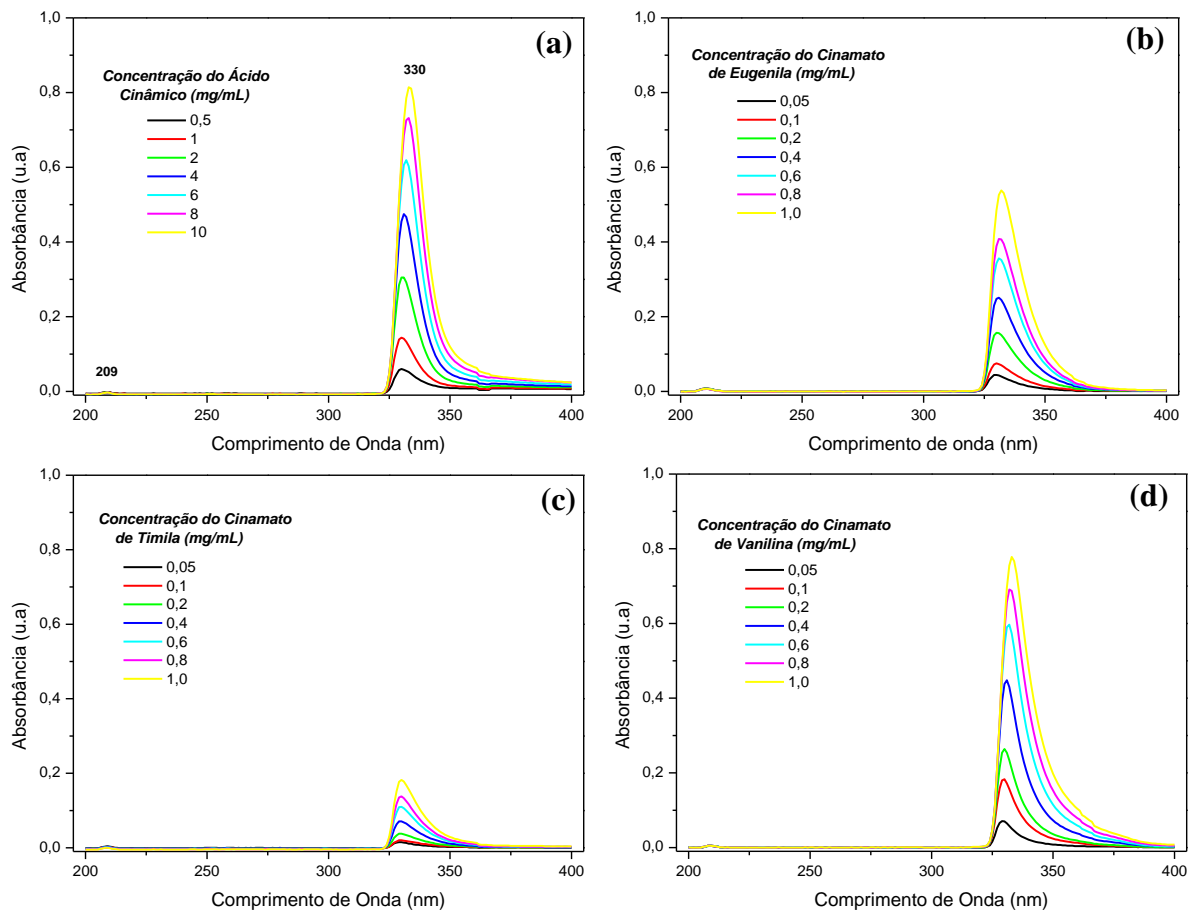
**Figura 23:** Espectros de absorvância em função do comprimento de onda, após a dispersão das micropartículas MCA/CNE e MCA/CNT e dos filmes CA/CNE e CA/CNT em acetona.  
**Fonte:** Autoria própria.

Observou-se na **Figura 23** que as micropartículas e os filmes de acetato de celulose possuem a substância bioativa incorporadas em sua matriz. A solução contendo o material disperso foi colocada em água a fim de precipitar o polímero. O material foi centrifugado e os sólidos retirados. Foi feita uma nova varredura com o material centrifugado, e com o pó recolhido que foi devidamente seco e novamente disperso no solvente, dessa vez não foi observado a presença das substâncias bioativas incorporado no polímero, e sim na solução resultante do processo de centrifugação.

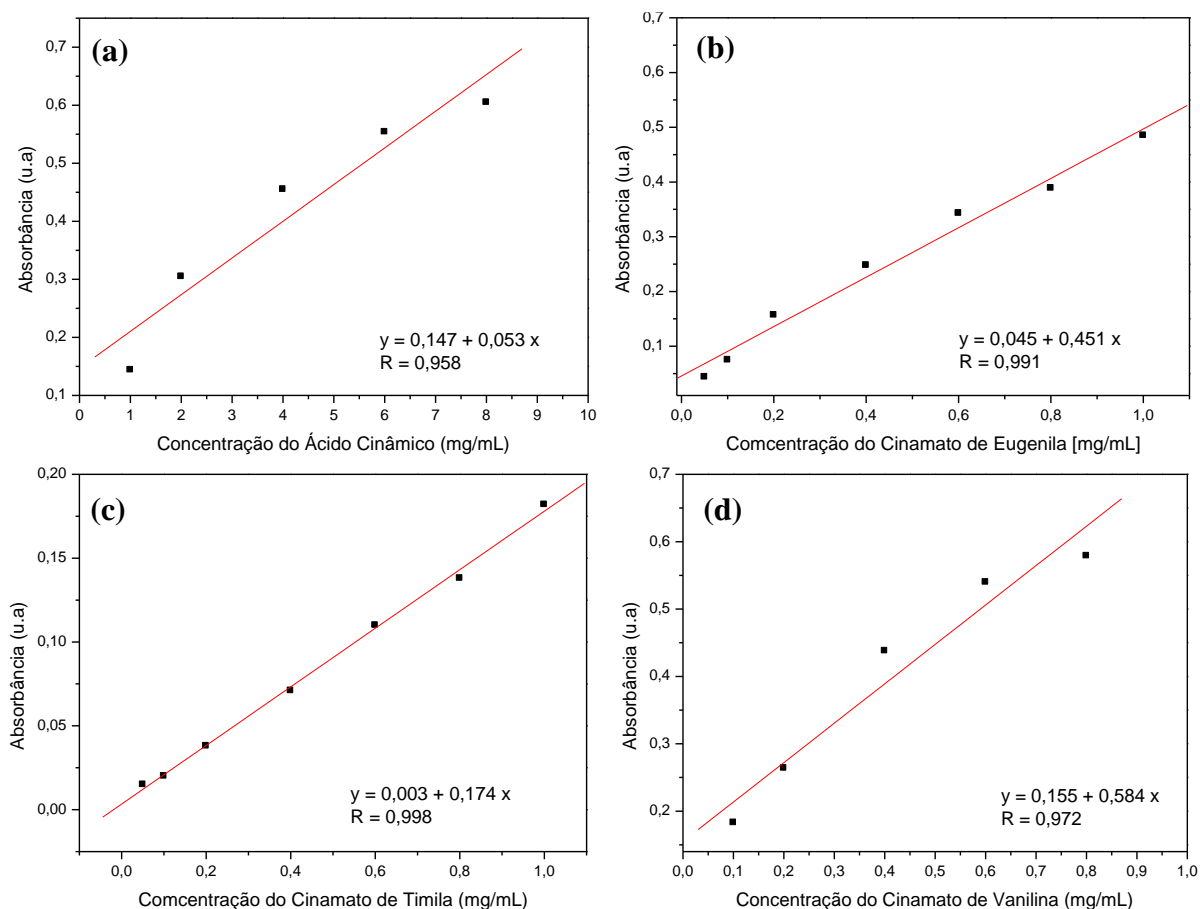


## 5.6 LIBERAÇÃO CONTROLADA DAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS

Com intuito de verificar o potencial dos filmes de acetato de celulose ou amido com o ácido cinâmico e seus derivados como carreadores de fármaco, estudo de liberação das substâncias bioativas foram realizadas. Inicialmente obteve-se os espectros de absorção das substâncias bioativas em diferentes concentrações (**Figura 24**), onde observa-se a absorbância máxima em aproximadamente 330 nm para todos os compostos. A partir destes gráficos foi possível construir uma curva analítica, correlacionando a absorção *versus* concentração das substâncias bioativas, **Figura 25**, obtido em comprimento de onda de 330 nm.



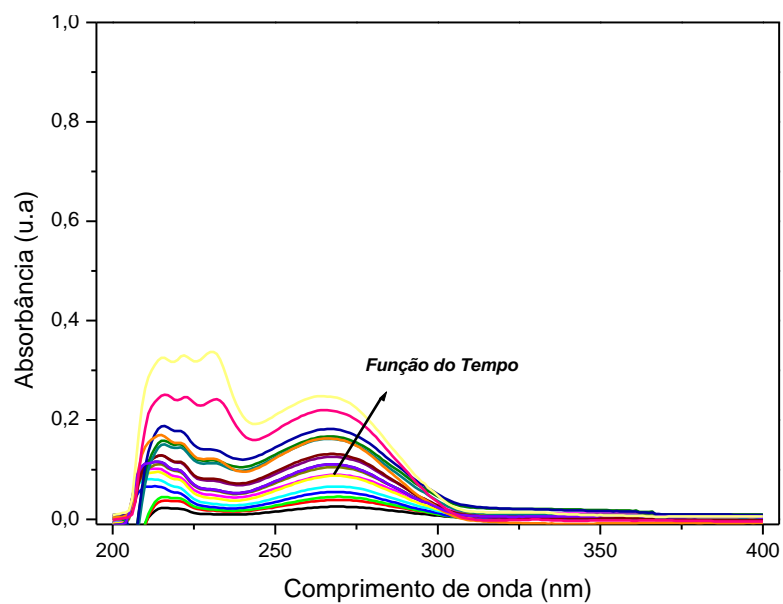
**Figura 24:** Espectros de absorbância em função do comprimento de onda do: (a) Ácido Cinâmico, (b) Cinamato de Eugenila, (c) Cinamato de Timila e (d) Cinamato de Vanilina, em diferentes concentrações. Fonte: Autoria própria.



**Figura 25:** Curvas analíticas do: (a) **Ácido Cinâmico**, (b) **Cinamato de Eugenila**, (c) **Cinamato de Timila** e (d) **Cinamato de Vanilina**, obtido em comprimento de onda de 330 nm.  
**Fonte:** Autoria própria.

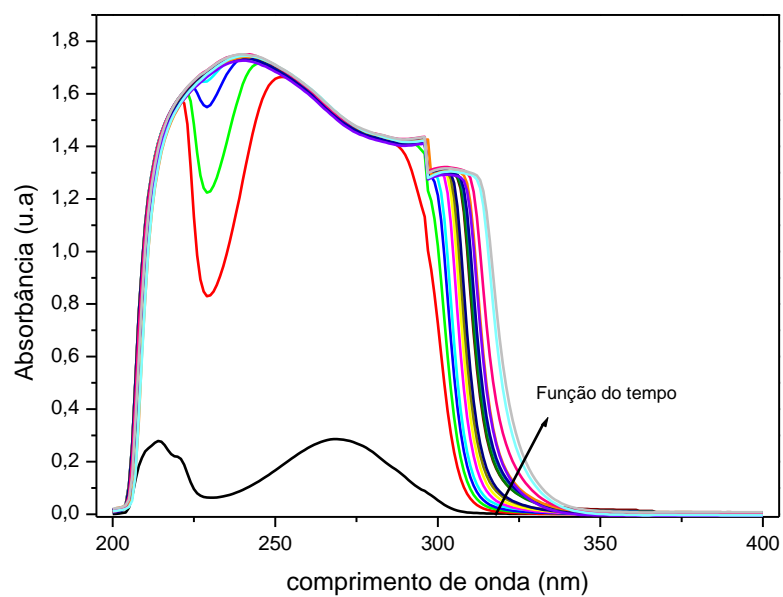
### 5.6.1 Filmes de Acetato de Celulose

As **Figuras 26 a 30** apresentam os espectros de absorvância em função do comprimento de onda para os filmes de acetato de celulose puro e com as substâncias bioativas em função do tempo. No espectro de absorvância do acetato de celulose puro (**Figura 26**) é possível observar duas bandas de absorção máxima nos comprimentos de onda de 215 e 265 nm. Estas mesmas bandas podem ser visualizadas nos espectros dos filmes de acetato de celulose com ácido cinâmico e com os derivados. Adicionalmente, observou-se a presença da banda em 330 nm referente a absorção do ácido cinâmico (**Figura 27**) e do cinamato de vanilina (**Figura 30**).



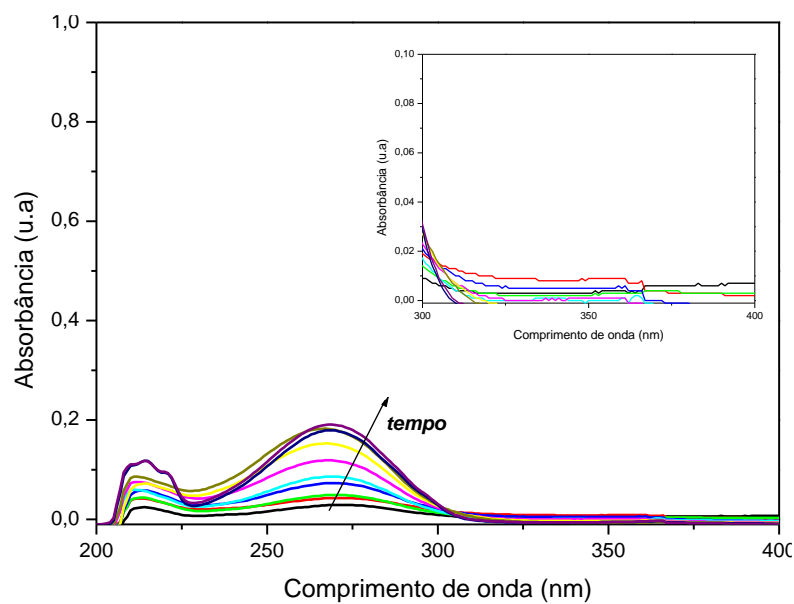
**Figura 26:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda do filme de acetato de celulose puro em função do tempo.

Fonte: Autoria própria.

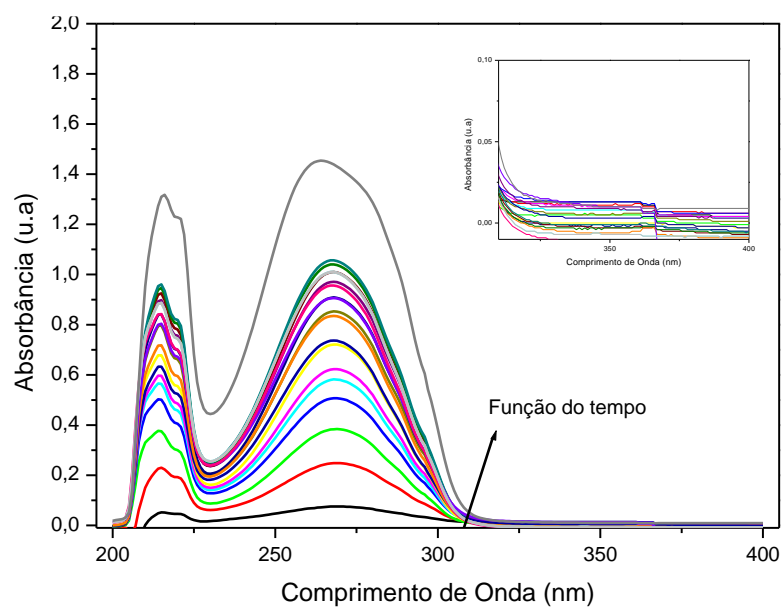


**Figura 27:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda do filme de acetato de celulose com ácido cinâmico, em função do tempo.

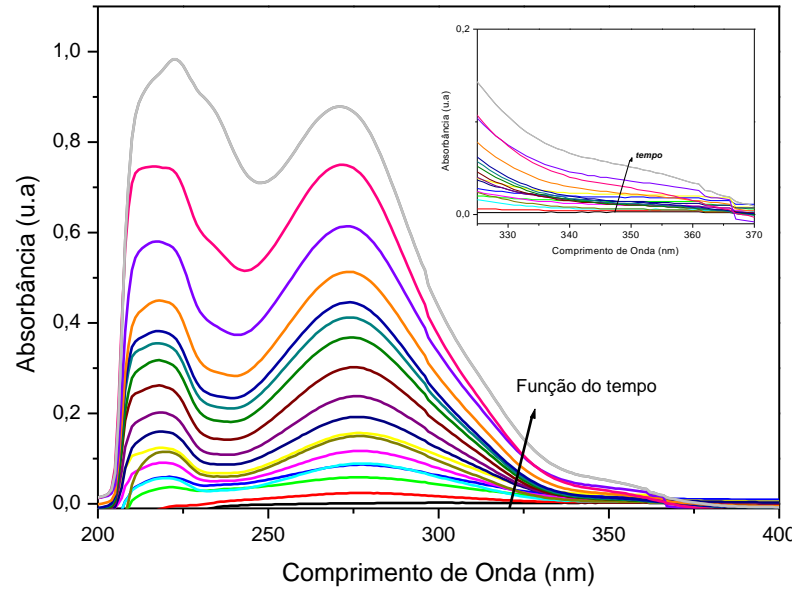
Fonte: Autoria própria.



**Figura 28:** Espectro de absorbância *versus* comprimento de onda do filme de acetato de celulose com cinamato de eugenila, em função do tempo. *Inset:* Ampliação da região de 300 a 400 nm. Fonte: Autoria própria.

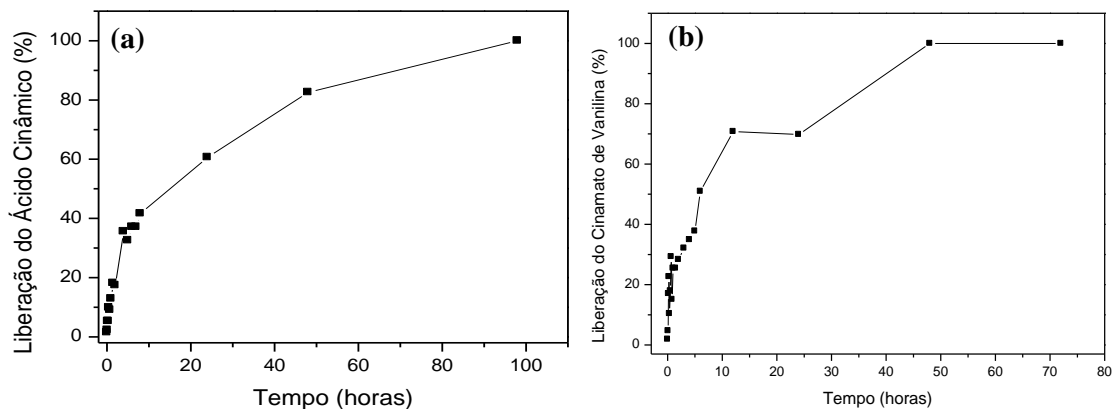


**Figura 29:** Espectro de absorbância *versus* comprimento de onda do filme de acetato de celulose com cinamato de timila, em função do tempo. *Inset:* Ampliação da região de 300 a 400 nm. Fonte: Autoria própria.



**Figura 30:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda do filme de acetato de celulose com cinamato de vanilina, em função do tempo. *Inset:* Ampliação da região de 300 a 400 nm. **Fonte:** Autoria própria.

A concentração das substâncias bioativas liberada a partir dos filmes foi determinada a partir de uma curva analítica, correlacionando a absorção *versus* concentração. A partir destes gráficos foi possível construir a curva de liberação apresentado na **Figura 31**.



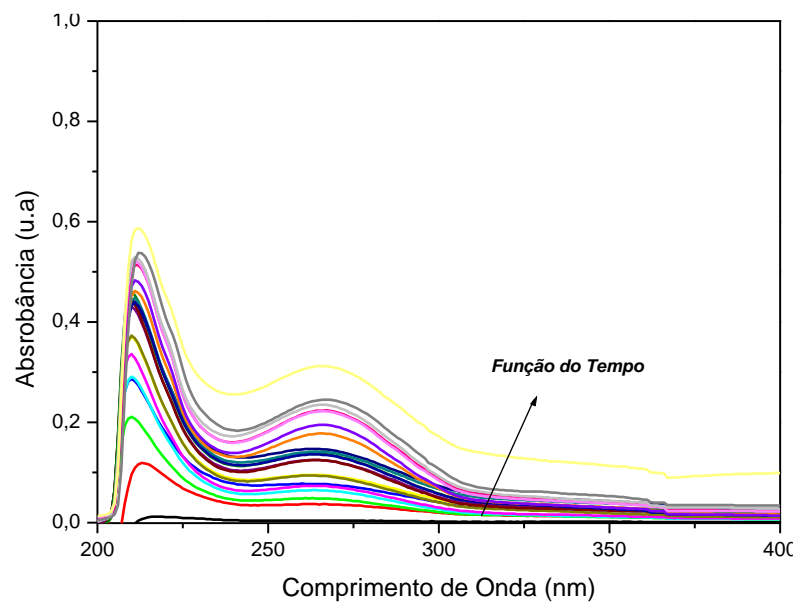
**Figura 31:** Curva de liberação dos filmes: (a) acetato de celulose ácido cinâmico e (b) acetato de celulose com cinamato de vanilina, no comprimento de onda de 330 nm. **Fonte:** Autoria própria.

A partir destes resultados foi possível observar que após uma hora de contato com solução tampão fosfato-salino ( $\text{pH} = 6,8$ ), ocorre liberação de 15% do ácido cinâmico, com liberação máxima em quatro dias para os filmes de CA/ACN (**Figura 31 (a)**). Todavia para os filmes contendo o cinamato de vanilina (**Figura 31 (b)**) observou-se uma liberação mais rápida,

onde após uma hora de contato com solução tampão ocorre liberação de 25% do derivado, atingindo a concentração máxima em aproximadamente três dias.

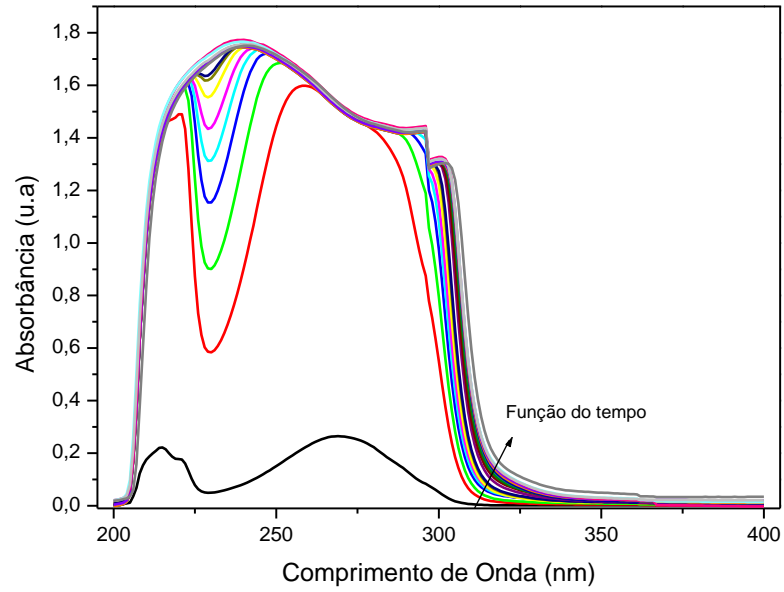
### 5.6.2 Filmes de Amido

Nos espectros de absorção dos filmes de amido com as substâncias bioativas (**Figuras 32 a 36**) é possível observar duas bandas de absorção máxima, nos comprimentos de onda de 210 e 280 nm, referente ao amido puro (**Figura 32**). A banda em 330 nm é referente a absorção do ácido cinâmico e dos cinamatos de eugenila, timila e vanilina.

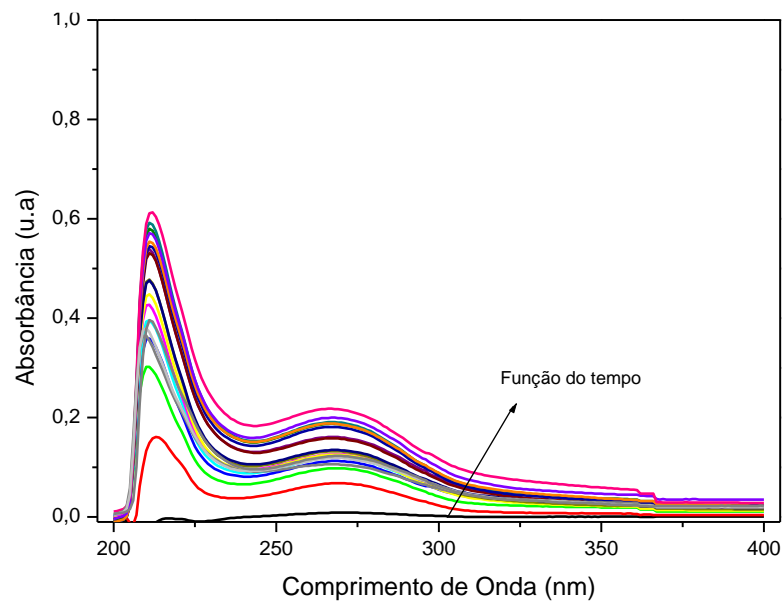


**Figura 32:** Espectro de absorbância *versus* comprimento de onda do filme de amido puro, em função do tempo.

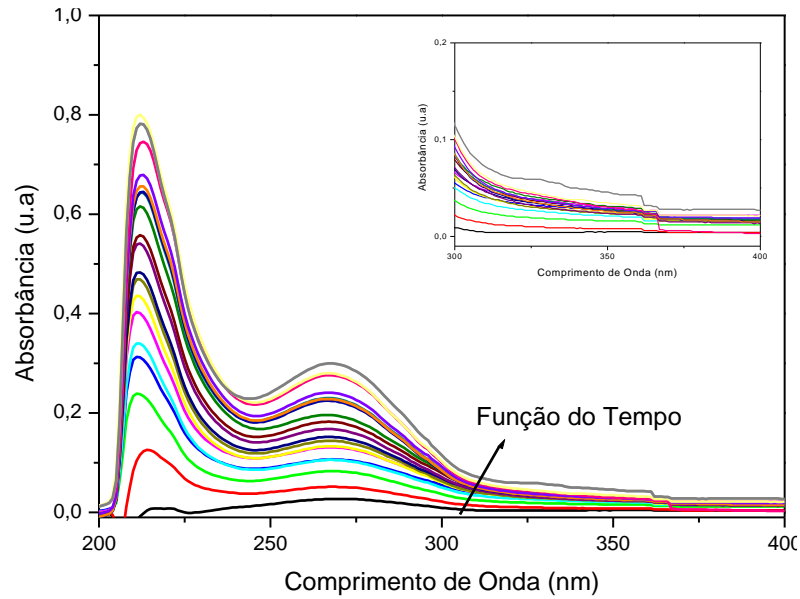
Fonte: Autoria própria.



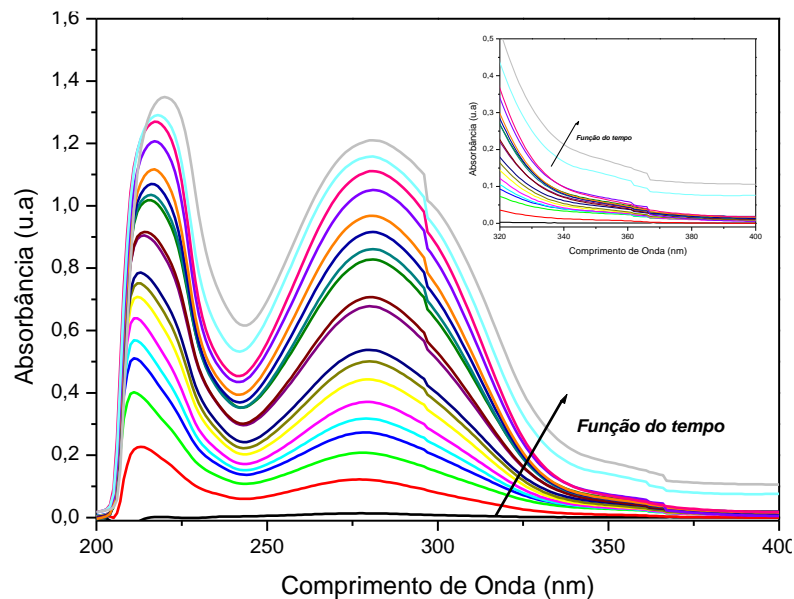
**Figura 33:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda do filme de amido com ácido cinâmico, em função do tempo.  
**Fonte:** Autoria própria.



**Figura 34:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda do filme de amido com cinamato de eugenila, em função do tempo.  
**Fonte:** Autoria própria.



**Figura 35:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda do filme de amido com cinamato de timila, em função do tempo. *Inset:* Ampliação da região de 300 a 400 nm.  
**Fonte:** Autoria própria.

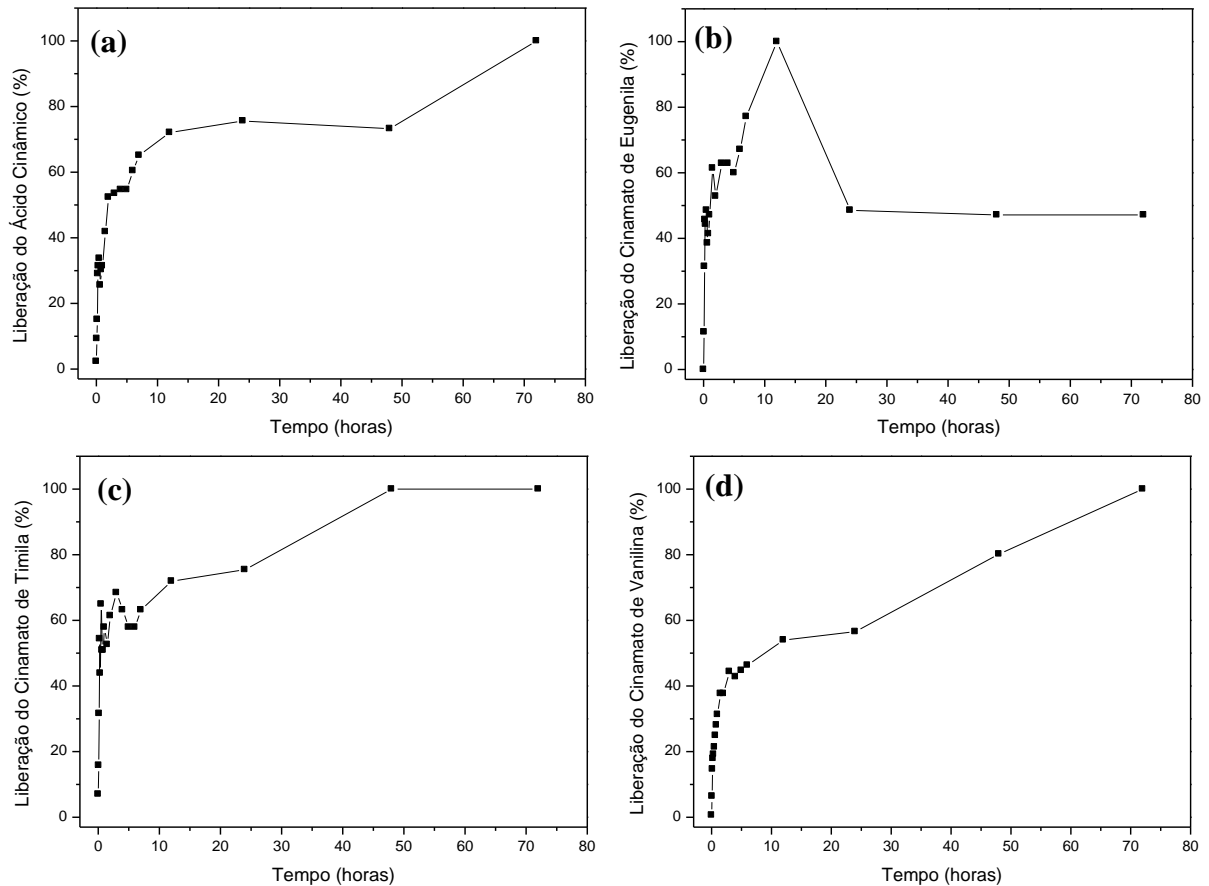


**Figura 36:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda do filme de amido com cinamato de vanilina, em função do tempo. *Inset:* Ampliação da região de 300 a 400 nm.  
**Fonte:** Autoria própria.

Com base nos espectros de absorvância foi possível construir as curvas de liberação do ácido cinâmico e dos derivados (**Figura 37**). Para os filmes de amido observou-se a liberação de 47% do cinamato de eugenila (**Figura 37 (b)**) e de 58% do cinamato de timila (**Figura 37 (c)**), após uma hora em contato com o fluido de simulação da pele. Já para o ácido cinâmico (**Figura 37 (a)**) e para o cinamato vanilina (**Figura 37 (d)**) observou-se uma liberação mais



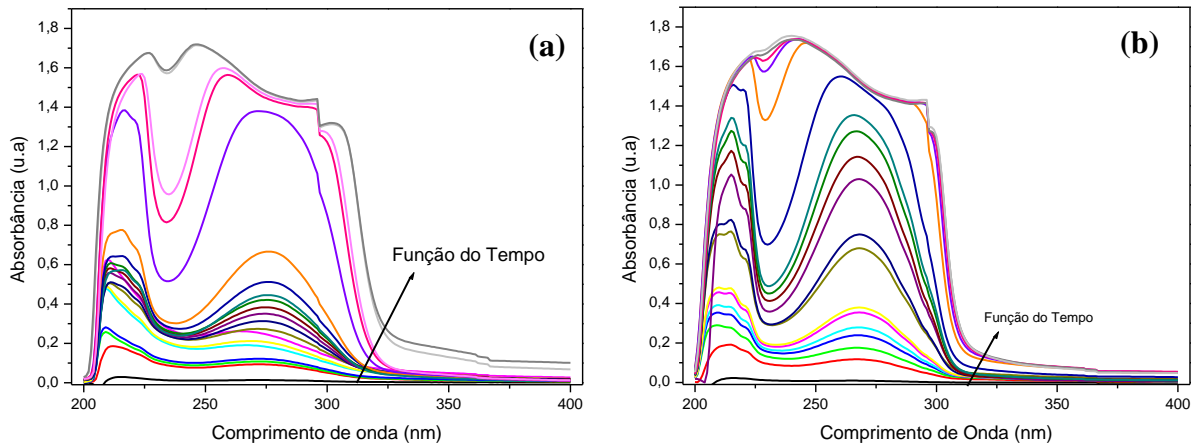
lenta (cerca de 30%, em uma hora). Além disso, observou-se uma liberação máxima em 70 horas para todos os compostos estudados.



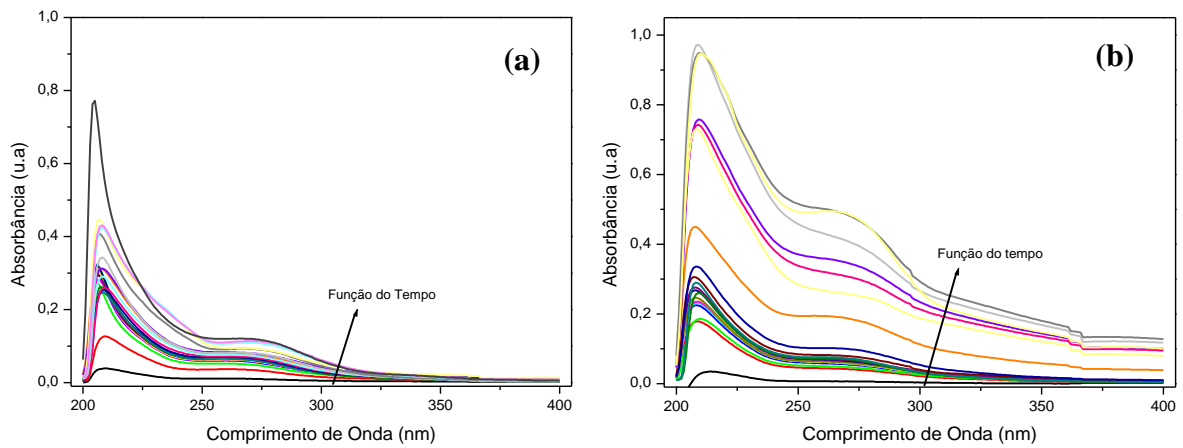
**Figura 37:** Curva de liberação dos filmes de amido com: (a) ácido cinâmico, (b) cinamato de eugenila, (c) cinamato de timila e (d) cinamato de vanilina, obtidos no comprimento de onda de 330 nm.  
**Fonte:** Autoria própria.

### 5.6.3 Nano e micropartículas de Acetato de Celulose

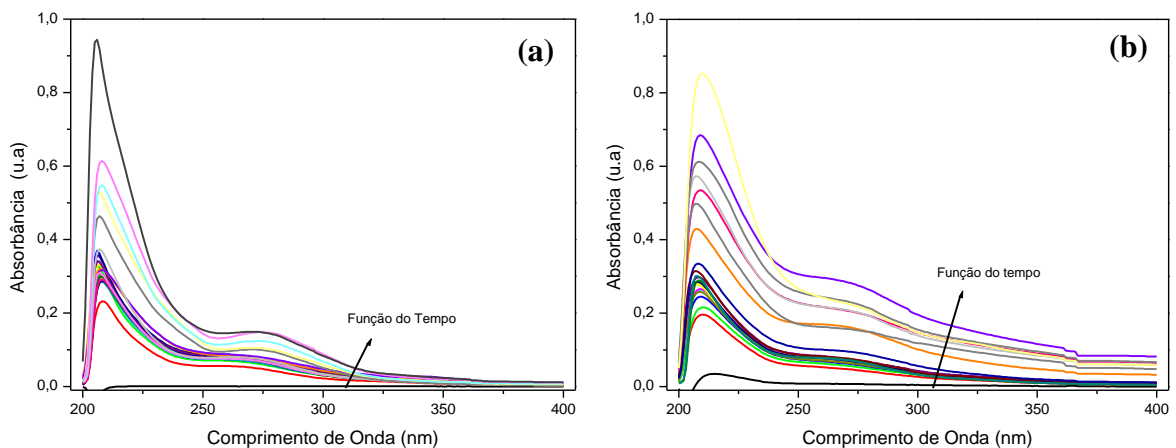
O estudo de liberação foi realizado com as nano e micropartículas em dois pHs diferentes, um simulando o fluido gástrico com pH 1,2, e o outro simulando o fluido intestinal com pH 7,4. Os espectros de absorvância *versus* comprimento de onda em função do tempo das micropartículas estão apresentados nas **Figuras 38 a 40**.



**Figura 38:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda da MCA/ACN, em função do tempo, em fluidos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).  
**Fonte:** Autoria própria.



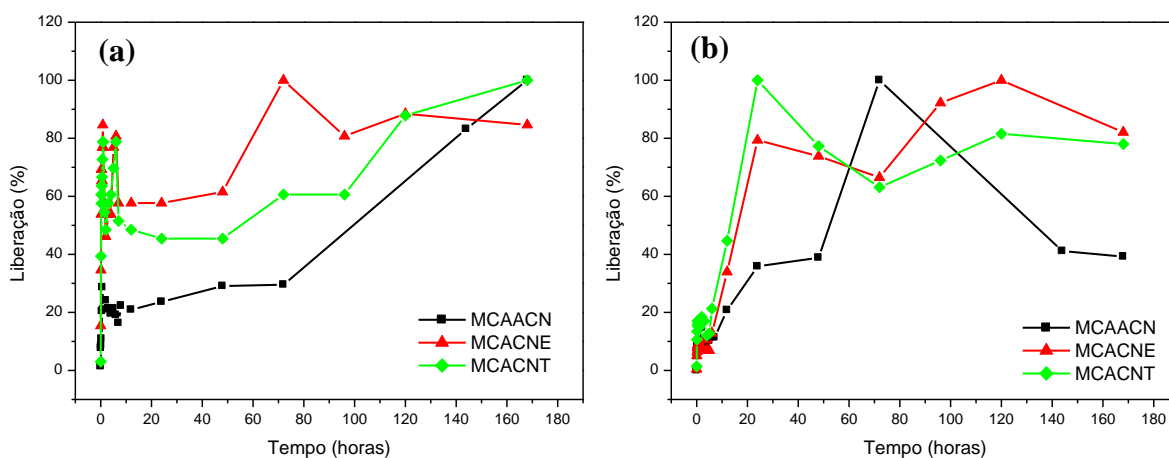
**Figura 39:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda da MCA/CNE, em função do tempo, em fluidos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).  
**Fonte:** Autoria própria.



**Figura 40:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda da MCA/CNT, em função do tempo, em fluidos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).  
**Fonte:** Autoria própria.

Com base nos espectros de absorvância foi possível construir as curvas de liberação controlada das micropartículas (**Figura 41 (a)**). Para as micropartículas observou-se a liberação de 60% do cinamato de eugenila e de timila em 1 hora de contato com o fluido de simulação gástrico. Já para o ácido cinâmico temos uma liberação mais lenta, sendo liberado 20% em 24 horas. Tanto o ácido cinâmico quanto o cinamato de timila foram completamente liberados em sete dias, diferente do derivado cinamato de eugenila que apresentou esta característica com três dias.

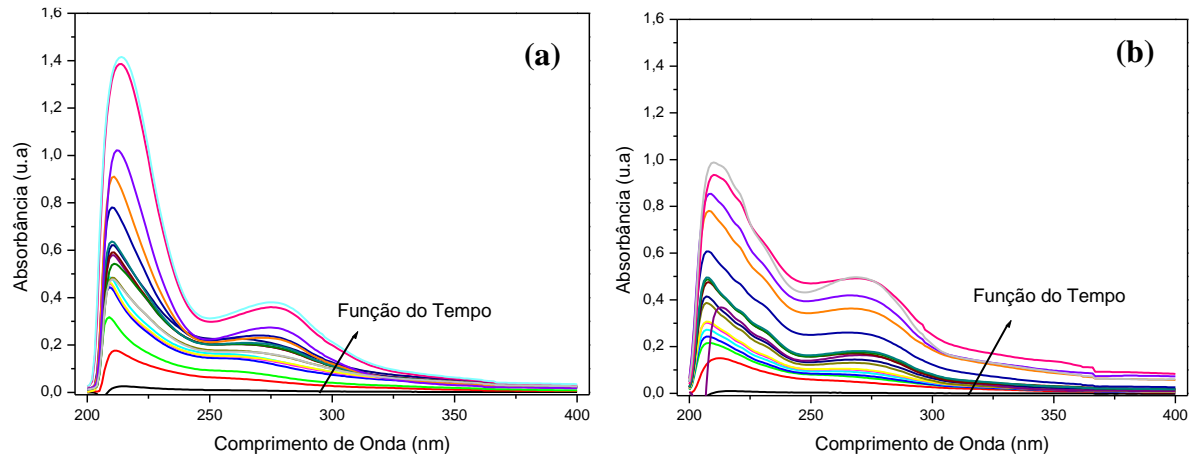
Para os estudos de liberação das micropartículas em contato com o fluido de simulação intestinal, **Figura 41 (b)**, notou-se uma liberação mais lenta, liberando 10% para o ácido cinâmico e o cinamato de eugenila em 12 horas, com liberação máxima em 3 dias e 5 dias, respectivamente. Para o cinamato de timila a liberação foi de 20 % em 12 horas e liberação máxima em 24 horas. Além disso, em todos os sistemas observou que a liberação continuou em até 7 dias.



**Figura 41:** Curva de liberação das micropartículas no comprimento de onda de 330 nm em fluidos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).

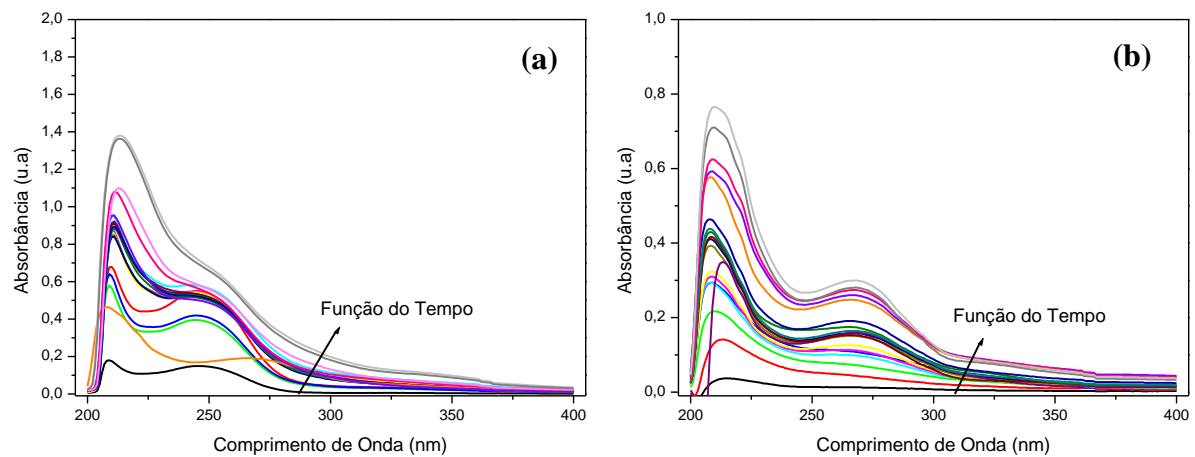
Fonte: Autoria própria.

Os espectros de absorvância *versus* comprimento de onda em função do tempo das nanopartículas estão apresentados nas **Figuras 42 a 44**, nos fluidos de simulação gástrico e intestinal.



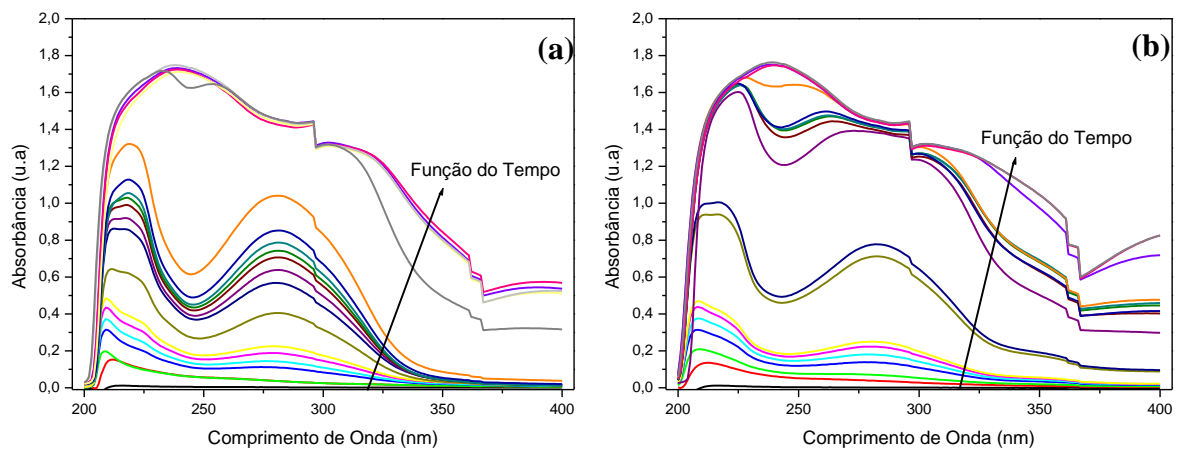
**Figura 42:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda das nanopartículas NCA/CNE, em função do tempo, em fluidos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).

Fonte: Autoria própria.



**Figura 43:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda das nanopartículas NCA/CNT, em função do tempo, em fluidos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).

Fonte: Autoria própria.

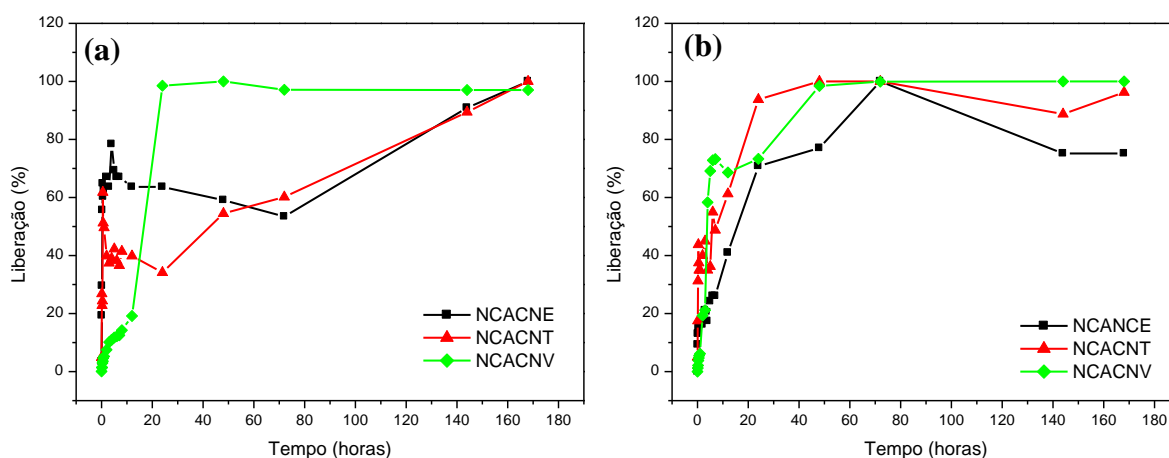


**Figura 44:** Espectro de absorvância *versus* comprimento de onda das nanopartículas NCA/CNV, em função do tempo, em fluidos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).

Fonte: Autoria própria.

Na **Figura 45** são apresentadas as curvas de liberação das substâncias bioativas das nanopartículas NCA/CNE, NCA/CNT e NCA/CNV, em fluídos de simulação gástrico e intestinal. Os resultados mostram que após uma hora de contato com o fluido de simulação gástrico (pH = 1,2) ocorre liberação de 60% dos cinamatos de eugenila e de timila (**Figura 45 (a)**), com liberação máxima dos derivados em 7 dias para estas nanopartículas. As nanopartículas contendo cinamato de vanilina (**Figura 45 (a)**) possuem uma cinética de liberação no início mais lenta, atingindo 20% de liberação com 12 horas, mas atingindo 100% da liberação com 24 h, diferente dos outros, que atingiram 100 % de liberação somente com sete dias.

Para as nanopartículas em contato com o fluido de simulação intestinal, em 1 hora, observou-se liberação de 20% para o cinamato de eugenila, 40% para o cinamato de timila e 10% para o cinamato de vanilina (**Figura 45 (b)**). Com 48 horas o cinamato de timila e vanilina já atingiram 100 % de liberação, e o cinamato de eugenila com 72 h.



**Figura 45:** Curvas de liberação das nanopartículas no comprimento de onda de 330 nm, em fluídos de simulação gástrico (a) e intestinal (b).  
**Fonte:** Autoria própria.

De maneira geral, através das curvas de liberação obtidas, é possível observar que em todas as amostras obteve-se um perfil de liberação controlada do ácido cinâmico e dos derivados timila, eugenila e vanilina.

A liberação de fármacos a partir de sistemas de matrizes hidrofílicas resulta na interação complexa entre a dissolução, a difusão e os mecanismos de erosão. O intumescimento da matriz polimérica favorece a mobilidade do fármaco na cadeia polimérica, mas observou-se

neste trabalho, que o acetato de celulose intumescer muito pouco e não sofre erosão, já que não é visto perda de massa durante o experimento de intumescimento. Portanto, o mecanismo que controlará a liberação do ácido cinâmico e dos derivados a partir da matriz de CA será a difusão, que é definido como processo de transferência de massa de moléculas individuais de uma substância, através de um movimento molecular randômico. Ocorrendo preferencialmente através das regiões amorfas do polímero, onde as cadeias encontram-se mais desordenadas e o volume livre entre as cadeias é maior (MEIER, 2004).

Nas matrizes hidrofílicas, por exemplo o amido, a liberação do fármaco incorporada é regulada pelo processo de intumescimento, difusão e erosão. Neste tipo de matriz polimérica, à medida que a água permeia, a superfície do polímero se hidrata e intumescer, fazendo com que o material fique com a camada gelificada, se a substância incorporada na matriz tenha caráter hidrofílico, que é o caso do ácido cinâmico, irá ser liberado conforme a matriz se intumescer.

No caso das substâncias ativas incorporadas possuírem um caráter lipofílico, que é o caso dos derivados eugenila, timila e vanilina, ocorrerá à liberação apenas quando a matriz polimérica estiver completamente hidratada, ocorrendo então a erosão e conseqüentemente a liberação dessas substâncias para a pele. Segundo Lopes et al. (2005) a velocidade com que ocorre essa liberação depende da proporção de viscosidade do filme. Para os filmes de amido, os testes de intumescimento mostraram que o polímero intumescer e sofre erosão, sugerindo que o mecanismo que controla a liberação do ácido cinâmico e dos derivados a partir da matriz de amido será o processo de intumescimento, difusão, seguida pela erosão. Porém, um estudo mais detalhado se faz necessário. A seguir estão apresentados o estudo do mecanismo de liberação através dos modelos cinéticos.

## 5.7 ESTUDO CINÉTICO DE LIBERAÇÃO

Vários modelos cinéticos que representam os mecanismos de liberação são descritos na literatura (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002; RITGER e PEPPAS 1987). Dados da literatura indicam que o modelo matemático mais adequado para sistemas pouco solúveis, que não apresentam capacidade de intumescimento, como por exemplo, o acetato de celulose, é o modelo de Higuchi, baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo (Caso I). A equação (7) representa a equação de Higuchi expressa como fração de massa liberada:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left( \frac{Dt}{\pi l^2} \right)^{1/2} = kt^{1/2} \quad \text{quando } 0 \leq \frac{M_t}{M_\infty} \leq 0,6 \quad (7)$$

na qual  $M_t$  representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo  $t$  e  $M_\infty$  é a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito, a qual deverá corresponder à quantidade total de fármaco incorporado ao sistema polimérico no  $t = 0$ ,  $k$  é a constante de liberação de Higuchi, que reflete as características da matriz,  $D$  é o coeficiente de difusão e  $l$  corresponde a espessura do filme (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Korsmeyer-Peppas (1983) desenvolveram um modelo simples que relaciona a liberação do fármaco com o tempo. Este modelo é mais utilizado para analisar formas que não possuem um mecanismo de liberação conhecido ou quando possui mais de um, ou seja, uma combinação da difusão do fármaco (transporte Fickiano, Caso I) e do transporte Caso II (não-Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas). Temos assim a seguinte equação (8):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (8)$$

onde  $M_t/M_\infty$ , é o indicativo de liberação fracional do fármaco no tempo  $t$ ,  $k$  é uma constante de proporcionalidade que incorpora características estruturais e geométricas do dispositivo e  $n$  é o expoente difusional do fármaco, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002).

Peppas (1985) utilizou o valor do expoente difusional do fármaco para caracterizar diferentes mecanismos de liberação como mostra a **Tabela 2**.

**Tabela 2. Expoente difusional e mecanismos de liberação para vários sistemas de liberação controlada**

<i>Expoente difusional (n)</i>		<b>Mecanismo de transporte do fármaco</b>
<i>Filmes finos</i>	<i>Esfera</i>	
<b>0,5</b>	<b>0,43</b>	Difusão Fickiana
<b>0,5 &lt; n &lt; 1,0</b>	<b>0,43 &lt; n &lt; 0,85</b>	Transporte anômalo (não-Fickiano)
<b>1,0</b>	<b>0,85</b>	Transporte Caso II
<b>Superior a 1,0</b>	<b>Superior a 0,85</b>	Transporte Super-Caso II

Fonte: Adaptado de Ritger; Peppas (1987).

Para calcular os parâmetros de liberação aplicou-se logaritmo de base 10 ( $\log_{10}$ ) em ambos os lados da Equação (8) obtendo-se a Equação (9):

$$\log\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = n \log t + \log k \quad (9)$$

O objetivo dessa parte do trabalho foi determinar a constante de liberação de Higuchi e determinar o mecanismo de liberação, para isso os dados experimentais das concentrações em diferentes tempos foram ajustados aplicando as Equações 7 e 9. Nas **Figuras 46 a 57** estão representadas as curvas de porcentagem de liberação das substâncias bioativas *versus*  $t^{1/2}$  e as curvas logarítmica da fração liberada das substâncias bioativas. Através da regressão linear de cada curva obteve-se o coeficiente angular sendo a constante de liberação (**k**) a partir do modelo Higuchi (Equação 7), e o expoente difusional (**n**) a partir do modelo de Peppas (Equação 9), cujos valores encontrados estão apresentados na **Tabela 3**.



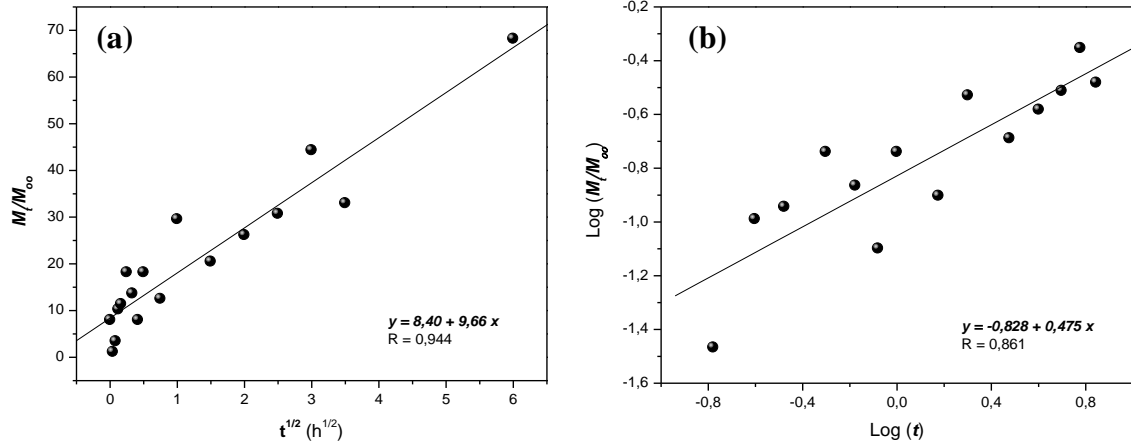


Figura 46: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curva de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}$  (tempo) para os filmes de CA/ACN.  
Fonte: Autoria própria.

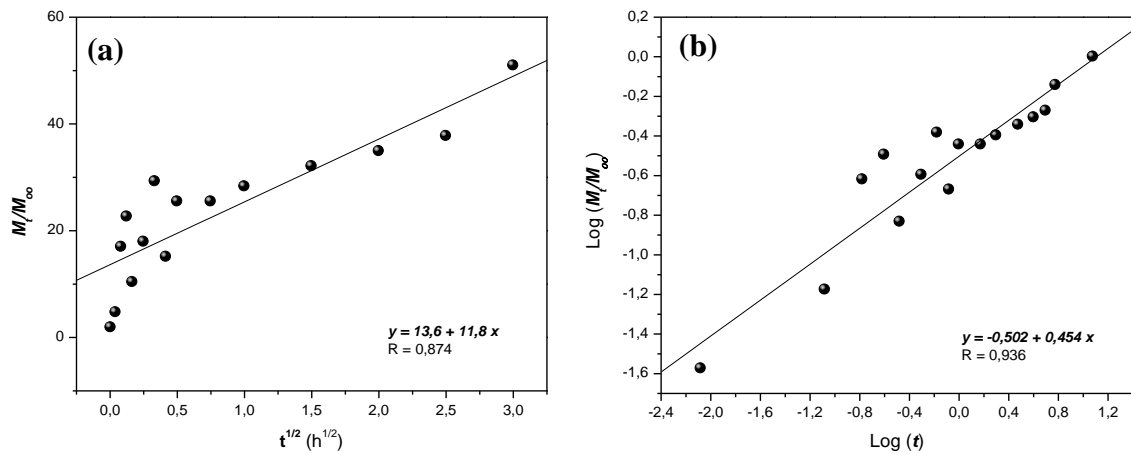


Figura 47: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curva de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}$  (tempo) para os filmes de CA/CNV.  
Fonte: Autoria própria.

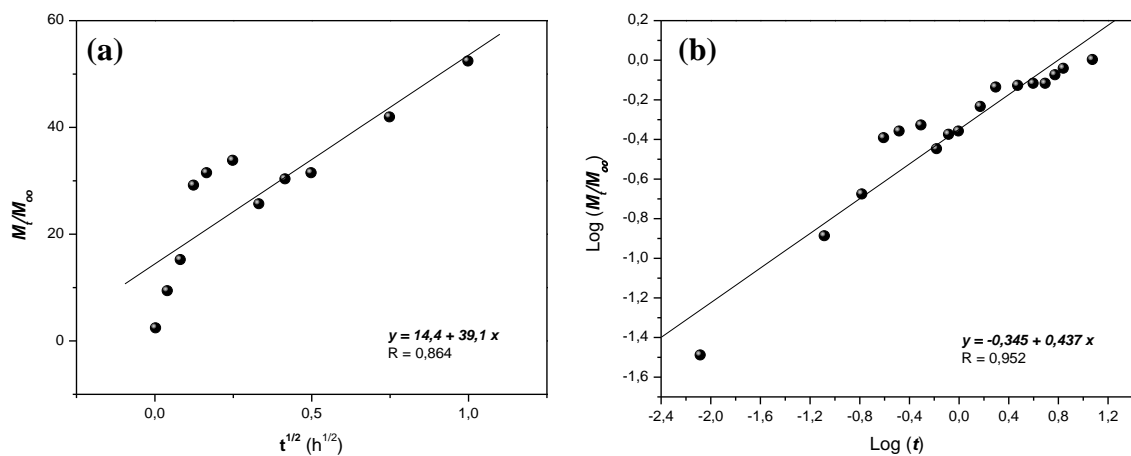


Figura 48: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curva de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}$  (tempo) para os filmes de AM/ACN.  
Fonte: Autoria própria.

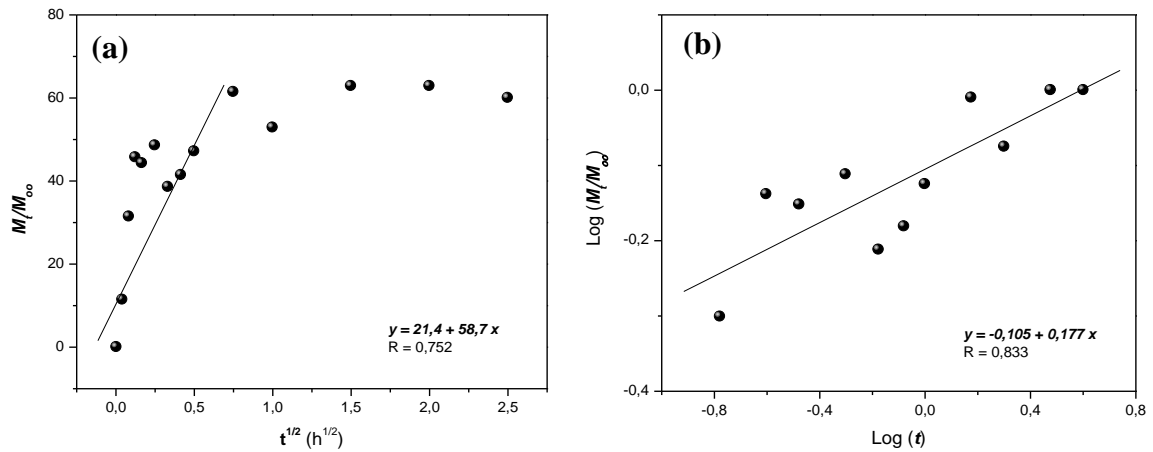


Figura 49: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curva de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}$  (tempo) para os filmes de AM/CNE.

Fonte: Autoria própria.

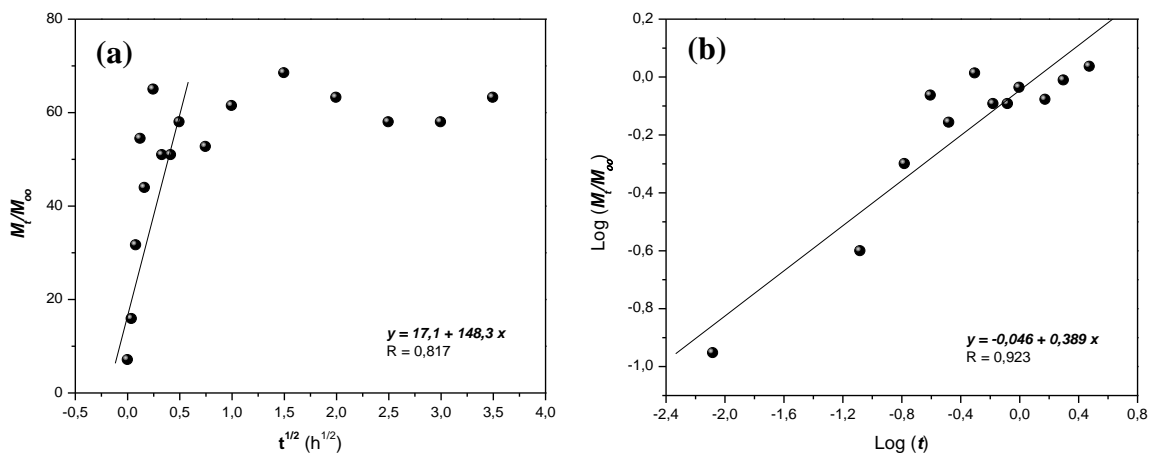


Figura 50: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curva de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}$  (tempo) para os filmes de AM/CNT.

Fonte: Autoria própria.

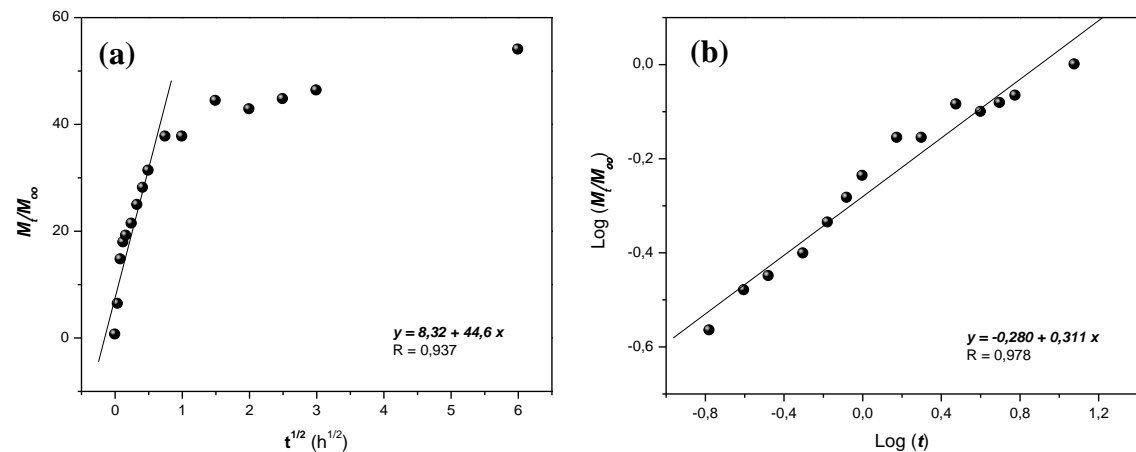
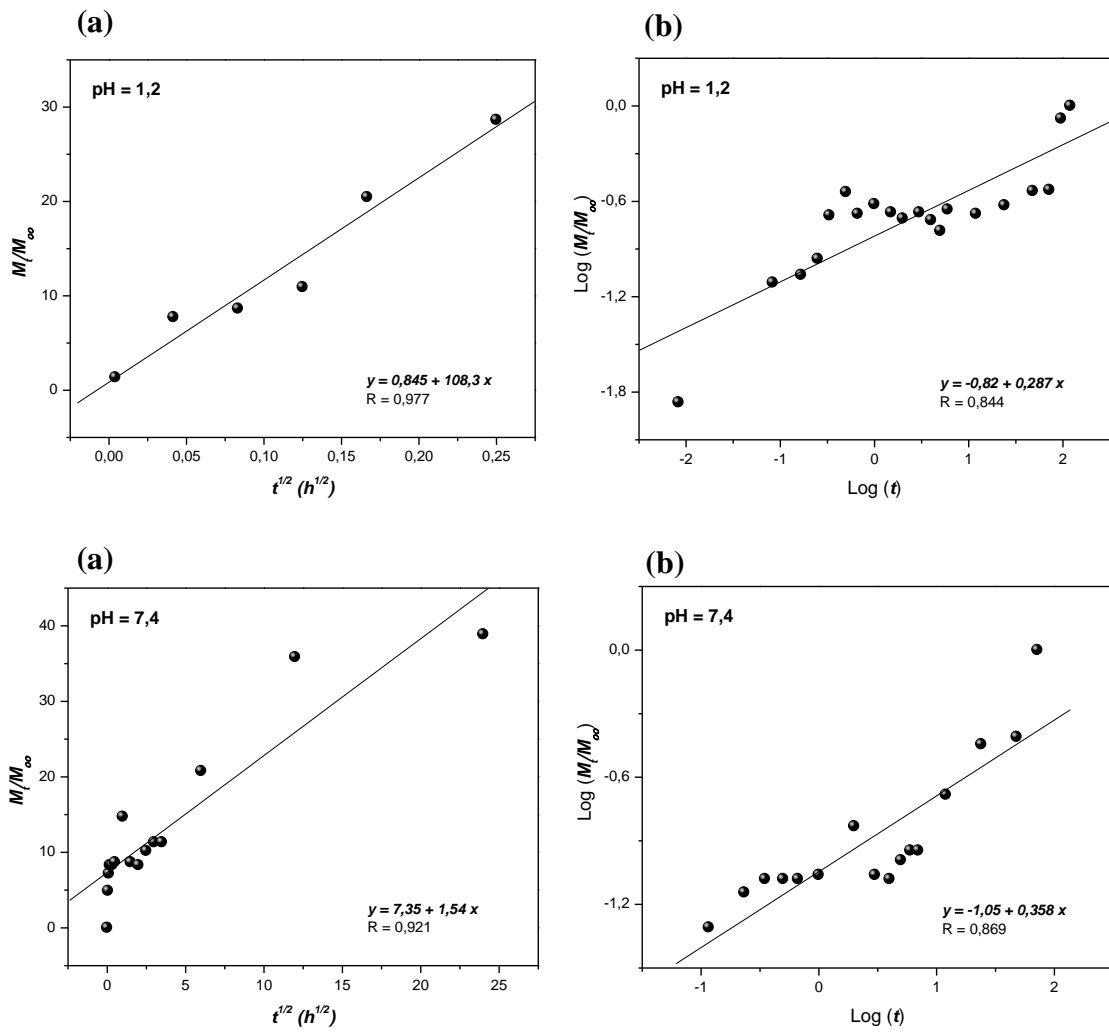


Figura 51: (a) Gráfico da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curva de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}$  (tempo) para os filmes de AM/CNV.

Fonte: Autoria própria.



**Figura 52:** (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico versus  $t^{1/2}$  e (b) Curvas de  $\text{Log}(M_t/M_{\infty})$  em função de  $\text{Log}(\text{tempo})$  para as micropartículas de MCA/ACN, em pH 1,2 e pH 7,4.  
**Fonte:** Autoria própria.

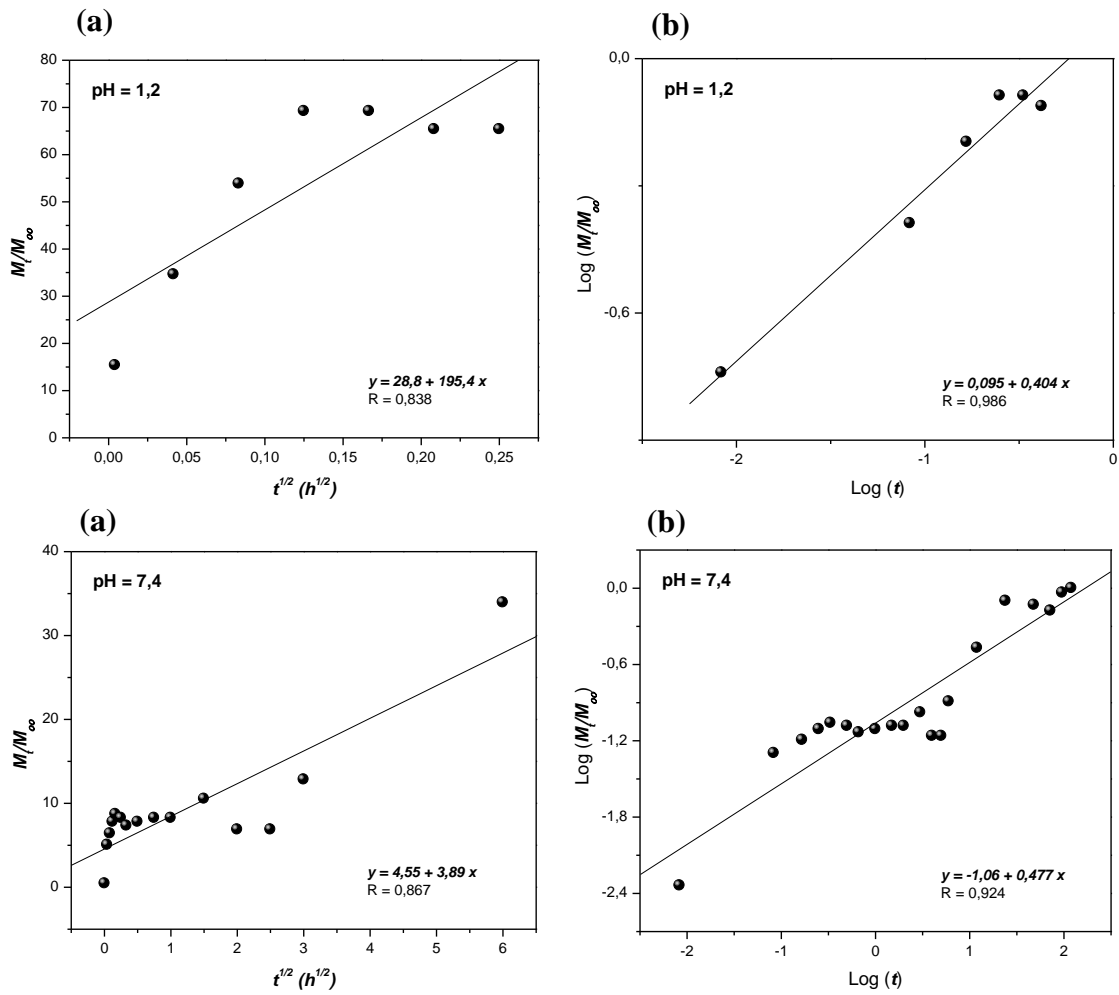
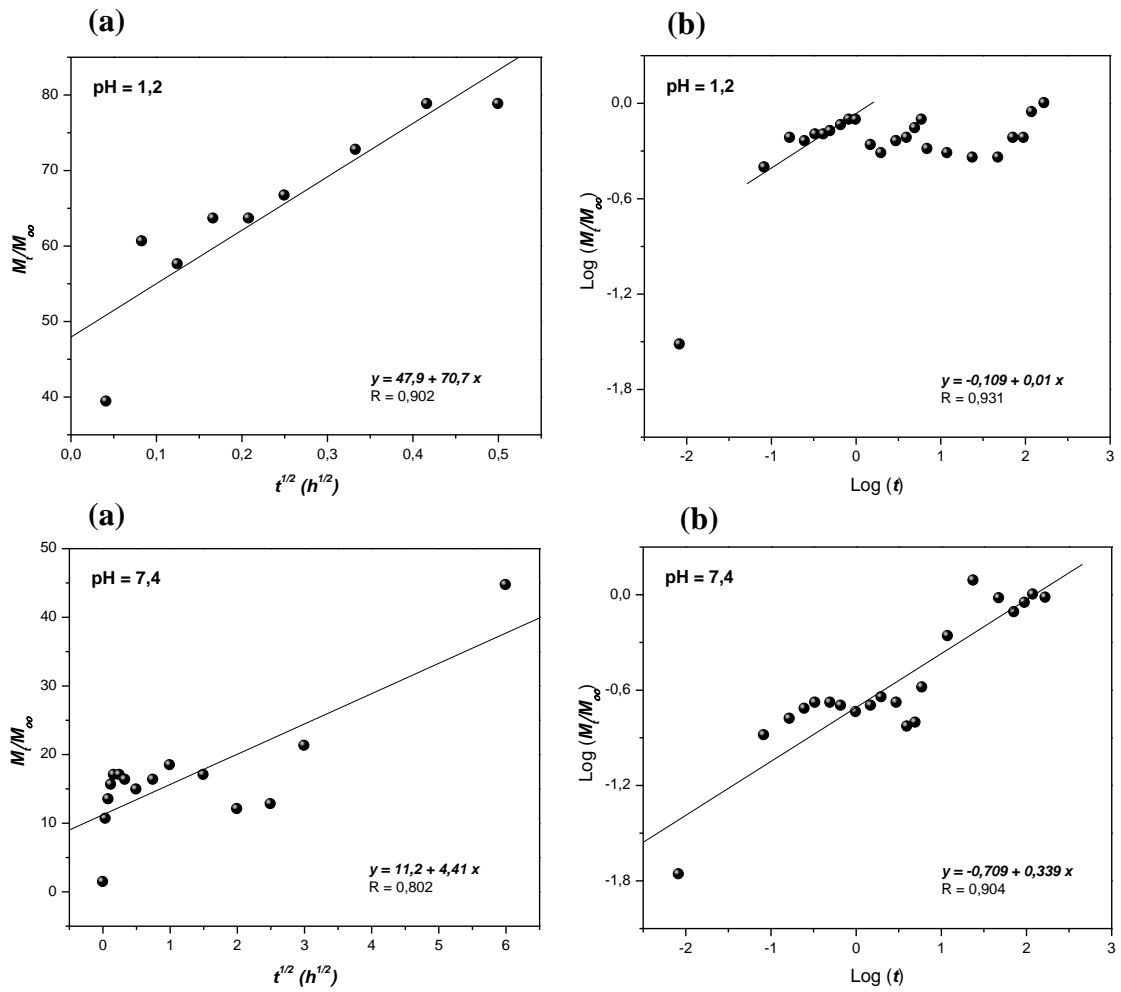


Figura 53: (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico versus  $t^{1/2}$  e (b) Curvas de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}(\text{tempo})$  para as micropartículas de MCA/CNE, em pH 1,2 e pH 7,4. Fonte: Autoria própria.



**Figura 54:**(a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curvas de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}(\text{tempo})$  para as micropartículas de MCA/CNT, em pH 1,2 e pH 7,4.  
**Fonte:** Autoria própria.

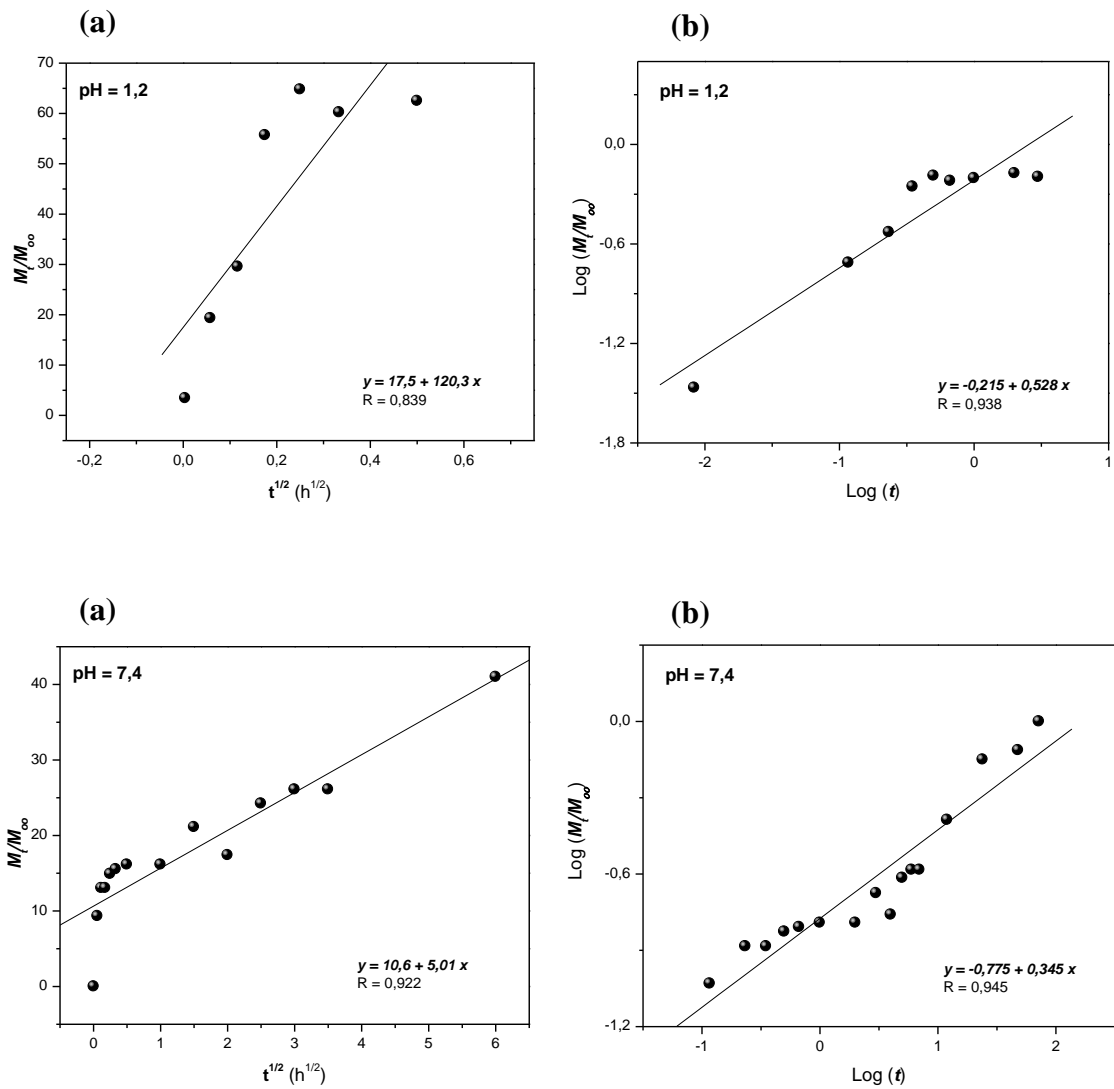


Figura 55:(a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curvas de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}(\text{tempo})$  para as nanopartículas de NCA/CNE, em pH 1,2 e pH 7,4.  
Fonte: Autoria própria.

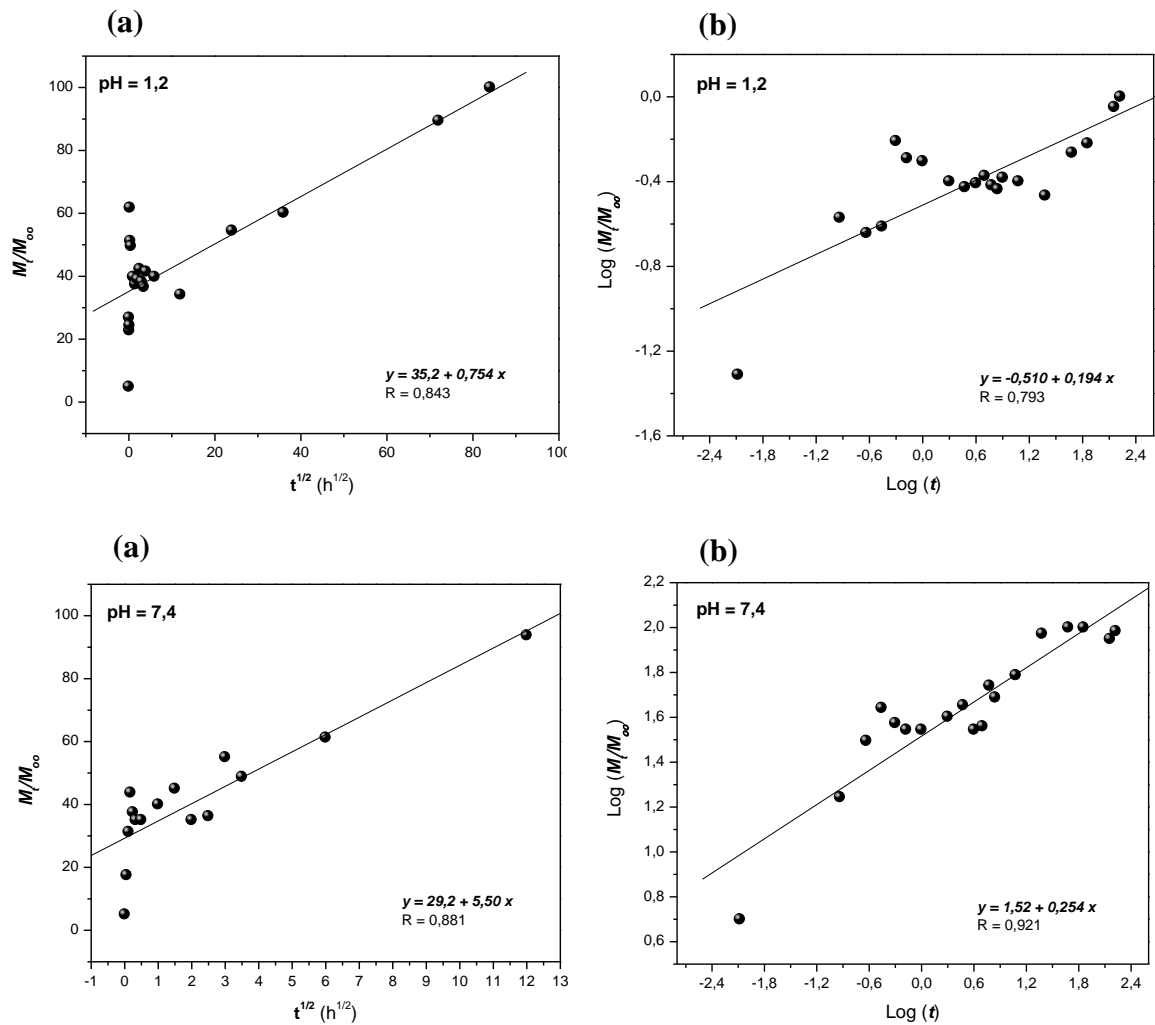
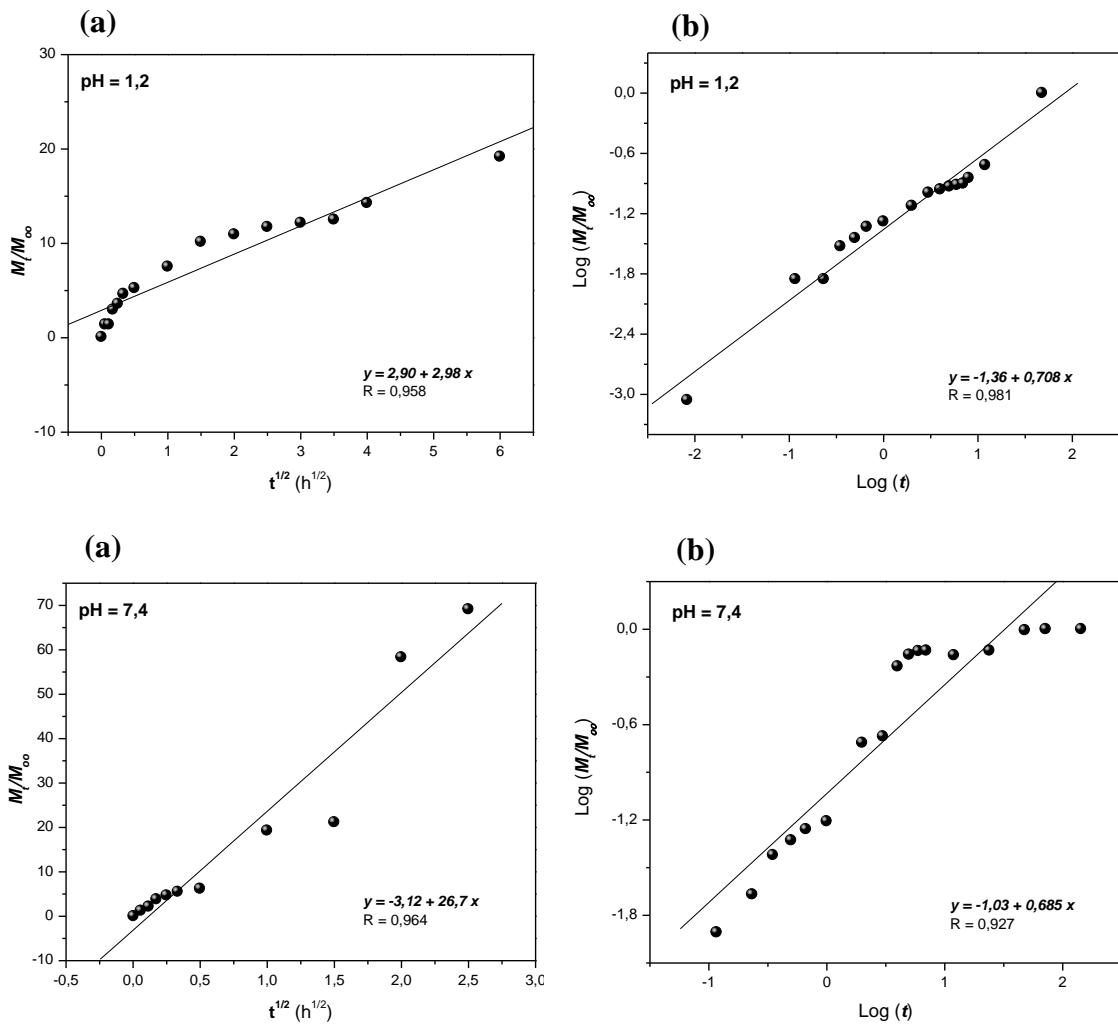


Figura 56: (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curvas de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}(\text{tempo})$  para as nanopartículas de NCA/CNT, em pH 1,2 e pH 7,4.  
 Fonte: Autoria própria.



**Figura 57:** (a) Gráficos da porcentagem de liberação do ácido cinâmico *versus*  $t^{1/2}$  e (b) Curvas de  $\text{Log}(M_t/M_\infty)$  em função de  $\text{Log}(\text{tempo})$  para as nanopartículas de NCA/CNV, em pH 1,2 e pH 7,4.  
**Fonte:** Autoria própria.



**Tabela 3: Valores obtidos do estudo cinético para constante de liberação ( $k$ )\* e expoente difusional ( $n$ )\*\*.**

<i>Amostras</i>	<i>k (horas<sup>-1/2</sup>)</i>	<i>n</i>	<i>Mecanismo de transporte das substâncias bioativas</i>
CA/ACN	9,66	0,475	Difusão Fickiana
CA/CNV	11,8	0,454	Difusão Fickiana
AM/ACN	39,1	0,437	Difusão Fickiana
AM/CNE	58,7	0,177	-
AM/CNT	148,3	0,389	Difusão Fickiana
AM/CNV	44,6	0,311	-
MCA/ACN (pH 1,2)	108,3	0,287	-
MCA/ACN (pH 7,4)	1,54	0,358	Difusão Fickiana
MCA/CNE (pH 1,2)	195,4	0,404	Difusão Fickiana
MCA/CNE (pH 7,4)	3,89	0,477	Não-Fickiana
MCA/CNT (pH 1,2)	70,7	0,01	-
MCA/CNT (pH 7,4)	4,41	0,339	Difusão Fickiana
NCA/CNE (pH 1,2)	120,3	0,528	Não-Fickiana
NCA/CNE (pH 7,4)	5,01	0,345	-
NAC/CNT (pH 1,2)	0,754	0,194	-
NAC/CNT (pH 7,4)	5,50	0,254	-
NCA/CNV (pH 1,2)	2,98	0,708	Não-Fickiana
NCA/CNV (pH 7,4)	26,7	0,685	Não-Fickiana

\* Valores obtido a partir do modelo de Higuchi e \*\* Valores obtido a partir do modelo de Peppas.

A partir dos dados apresentados na **Tabela 3** observou-se que os valores de  $n$  calculados diferem entre si. Analisando primeiramente os valores de  $n$  encontrados para filmes de acetato de celulose é possível dizer que o mecanismo de liberação do ácido cinâmico e cinamato de vanilina é governada pelo mecanismo Fickiano normal. Para os filmes de amido, observou-se que somente os filmes de amido com ácido cinâmico e cinamato de timila são governados pelo mecanismo Fickiano. Estes resultados podem ser justificados, devido a uma diminuição adicional no movimento da rede polimérica, ocasionada pelas possíveis interações entre as cadeias da matriz polimérica e os derivados.

Para as micropartículas de acetato de celulose é possível dizer que o mecanismo de liberação que prevalece é o Fickiano. Já para as nanopartículas de acetato de celulose a liberação dos cinamato eugenila e vanilina é governada pelo mecanismo transporte anômalo, Não-Fickiano, ocorrendo o processo de difusão e relaxamento das cadeias.

Porém para que ocorra a liberação da substância ativa, Oliveira (2011) assegura que é muito importante que a substância a ser liberada através do sistema transdérmico, tenha um

equilíbrio hidrofílico-lipofílico, que permita a sua partição, no entanto, isso só acontecerá quando o coeficiente de partição da substância situar-se entre cerca de 1 a 3.

O coeficiente de partição é utilizado para estabelecer a o caráter hidrofílico das moléculas, pois moléculas que possuem muita afinidade com meios aquosos, podem ter sua absorção no organismo afetada, por não conseguir permear barreiras. O coeficiente é determinado pela razão entre as concentrações que se estabelecem nas condições de equilíbrio de uma substância química, quando dissolvida em sistema constituído por uma fase orgânica e uma fase aquosa, moléculas com o coeficiente de partição muito alto não conseguem ultrapassar as barreiras lipofílicas, e chegar aos sítios de atuação (TAVARES, 2004).

O ácido cinâmico possui coeficiente de partição de 1,91, o cinamato de eugenila de 4,04, timila de 5,05 e vanilina de 3,01. Podemos inferir que o ácido cinâmico e o cinamato de vanilina possuem coeficientes de partição satisfatórios para liberação transdérmica, onde os melhores sistemas obtidos neste trabalho foram os filmes de acetato de celulose e amido com o ácido cinâmico e com o derivado vanilina. Estes resultados indicam que a liberação do ácido cinâmico e dos derivados cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina, com potencial atividade inibitória de enzimas de replicação do HIV, em condições reais (*in vivo*), poderá apresentar um maior tempo de ação e eficiência em uma única dose.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os filmes de amido obtidos são translúcidos e com boa maleabilidade, os filmes de acetato de celulose são transparentes e rígidos. Além disso, não observou-se a presença de agregados de partículas nos filmes, indicando boa compatibilidade entre os polímeros e as substâncias bioativas.

Foram obtidas micropartículas de acetato de celulose com as substâncias bioativas, assim como nanopartículas com as substâncias bioativas, e a partir de análises microscópicas observou-se que as micropartículas obtidas tem em média 1000  $\mu\text{m}$  e as nanopartículas possuem de 100 a 200 nm.

O teste de intumescimento realizado com os filmes, mostrou que os filmes de acetato de celulose, por serem hidrofóbicos possuem pouca permeabilidade de água, o que faz com que a liberação da substância bioativa seja mais lenta. Para os filmes de amido, os testes de intumescimento mostraram que o polímero intumesce e sofre erosão.

A liberação das substâncias bioativas nos filmes de acetato de celulose ocorreu em apenas dois sistemas, de forma controlada durante o tempo estudado e a liberação pode não ter ocorrido nos outros filmes pois a interação das substâncias bioativas com o polímero foi tão grande que não permitiu que as substâncias fossem liberadas para a solução.

Para a liberação controlada os resultados mostraram que os filmes de amido e de acetato de celulose obtiveram uma liberação controlada.

A liberação das micro e nanopartículas de acetato de celulose foram realizadas em pHs 1,2 e 7,4, ocorrendo de forma similar nos dois sistemas, onde observo uma liberação mais lenta das substâncias bioativas com as nanopartículas em contato com fluido de simulação intestinal.

As substâncias bioativas estudadas ácido cinâmico e cinamatos de eugenila, de timila e de vanilina, se mostraram eficientes para esse tipo de liberação, pois todos mantiveram uma concentração constante pelo tempo determinado.

Os resultados demonstram que os filmes de amido, os filmes de acetato de celulose e as micro/nanopartículas possuem grande potencial para sistemas de liberação controlada.

## REFERÊNCIAS

ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas Farmaceuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

AZEVEDO, Marcelo M. de. **Sistemas poliméricos de liberação controlada utilizando micro e nanoparticulas encapsulando violaceina: caracterização, atividade biológica, conseqüências e perspectiva**. 2005. 177 f. Tese de Doutorado (Instituto de Química) Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP. Campinas, São Paulo, 2005.

BAILLY, Fabrice; COTELLE, Philippe. Anti-HIV activities of natural antioxidant caffeic acid derivatives: toward an antiviral supplementation diet. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 1811-1818, 2005.

BANDEIRA, Estela I. **Cinética de liberação controlada de um fármaco modelo em filmes de amido**. 2012. 56 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco, 2012.

BARBOZA, Jayne C. S.; SERRA, Antônio A. Ultra-Som (I): Influência do Ultra-Som na Química. **Química Nova**, v. 15, p.302-316, 1992.

CHORILLI, Marlus; BRIZANTE, Adailton. C; RODRIGUES, Cláudio. A; SALGADO, Hérida. R. N. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Revista Brasileira Farmacêutica**, v.88, n.1, p. 7-13, 2007.

CRUZ, Alisson C.; MEIRELES, Carla S.; RIBEIRO, Sabrina D.; RODRIGUES FILHO, Guimes; ASSUNÇÃO, Rosana M. N.; CERQUEIRA, Daniel A.; ZENI, Mara; POLETTO, Patrícia. Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados. **Química Nova**, v. 34, p. 385-389, 2011.

EKMEKCIOGLU, Cem; FEYERTAG, Josef; MARKTL, Wolfgang. Cinnamic acid inhibits proliferation and modulates brush border membrane enzyme activities in Caco-2 cells. **Cancer Letters**, v. 128, n. 2, p. 137-144, 1998.

BRASIL. Farmacoéia Brasileira. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 5 ed., v. 1, p. 1-546, 2010.

GLASER, Jan; SCHURIGT, Uta; SUZUKI, Brian M.; CAFFREY, Conor R.; HOLZGRABE, Ulrike. Anti-Schistosomal Activity of Cinnamic Acid Esters: Eugenyl and Thymyl Cinnamate

Induce Cytoplasmic Vacuoles and Death in Schistosomula of *Schistosoma mansoni*. **Molecules**, v. 20, p. 10873-10883, 2015.

GRAVINA, Humberto D. et al. In vitro assessment of the antiviral potential of trans-cinnamic acid, quercetin and morin against equid herpes virus 1. **Research in Veterinary Science**, v. 91, n. 3, p. 158-162, 2011.

GUZMAN, J. D. Natural Cinnamic Acids, Synthetic Derivatives and Hybrids with Antimicrobial Activity. **Molecules**, v. 19, p. 19292-19349, 2014.

KIETZKE, Thomas; NEHER, Dieter; LANDFESTER, Katharina; MONTENEGRO, Rivelino; GÜNTNE, Roland R; SCHERF, Ullrich. Novel approaches to polymer blends based on polymer nanoparticles. **Nature Materials**, v. 2, p. 408 – 412. 2003.

KORSMEYER, Richard .W.; GUNNY, Robert.; PEPPAS, Nikolaos A. Mechanism of solute release from hydrophilic polymers. **Int. J. Pharm.**, Amsterdam, v.15, p.25-35, 1983.

LIU, Lei; HUDGINS, Robert; SHACK, Sonsoles; YIN, Mu Quan; SAMID, Dvorit. Cinnamic acid: A natural product with potential use in cancer intervention. **International Journal of Cancer**, v. 62, n. 3, p. 345-350, 1995.

LONE, Rafiq; SHUAB, Razia; KOUL, K. K. Role of Cinnamate and Cinnamate Derivatives in Pharmacology. **Global Journal of Pharmacology**, v. 8, n. 3, p. 328-335, 2014.

LOPES, Carla. M; LOBO, José. M. S; COSTA, Paulo. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.

LYRA, Magaly. A.M.; SOBRINHO, José. L.S; BRASILEIRO, Marina. T; ROCA, Monica. F. de La; BARRAZA, Javier. A; VIANA, Osnir S. de; NETO, Pedro. J.R. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para a liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784-93. 2007.

MALAQUIAS, Juaci V. **Modelagem da liberação de fármacos transdérmicos via equação de difusão**. 2014. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais)- Universidade de Brasília, Brasília, 2014.

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

MANADAS, Rui.; PINA, Maria Eugenia.; VEIGA, Francisco. A dissolução *in vitro* na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MARTINS Maria Rita , VEIGA Francisco. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n.1, p. 33-54, 2002.

MEIRELES, Carla S. **Síntese e caracterização de membranas de acetato de celulose, obtido do bagaço de cana-de-açúcar, e blendas de acetato de celulose com poliestireno de copos plásticos descartados**. 2007. 67 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, 2007.

MEIER, Marcia M.; KANIS, Luiz A; SOLDI, Valdir. Characterization and drug-permeation profiles of microporous and dense cellulose acetate membranes: influence of plasticizer and pore forming agent. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, p. 99-110, 2004.

Molinspiration Online Property Calculation Toolkit. **Molinspiration Cheminformatics**. Disponível em < [www.molinspiration.com](http://www.molinspiration.com) >. Acesso em: 15 nov. 2015.

MOUSTAFINE, Rouslan I.; ZAHAROV, Igor M.; KEMENOVA, Vera A. Physicochemical characterization and drug release properties of Eudragit® E PO/Eudragit® L 100-55 interpolyelectrolyte complexes. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 63 p.26-36, 2006.

MURAKAMI, Akira; et al. Structure–activity relationships of (1'S)-1'-Acetoxychavicol acetate, a major constituent of a southeast Asian condiment plant *Languas galangal*, on the inhibition of tumor-promoter-induced Epstein–Barr virus activation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, p. 1518-1523, 2000.

NEVES, Mirele. C.; PRIMO, Julia O.; ROMERO, Adriano L.; OLIVEIRA, Kamila A. L.; ROMERO, Rafaelle B.. Obtenção de micropartículas de acetato de celulose para sistemas de liberação controlada de fármaco: Estudo da influência da massa de polímero e tipo de solvente e de surfactante. **Revista de Ciências Farmaceuticas Básica e Aplicada**, v. 35 Supl. 1, 2014.

NIERO, Evandro L. **O Efeito do ácido cinâmico sobre melanócitos e células derivadas de melanoma humanos: avaliação do seu potencial antitumoral e de proteção contra danos celulares causados por radiação ultravioleta**. 2010. 38 f. Tese (Doutorado em Biologia Celular) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2010.

OLIVEIRA, Kamila A. L.; CELLET Thelma S. P.; ROMERO, Adriano L.; RUBIRA, Adley F.; ROMERO, Rafaelle B.. Caracterização morfológica de micropartículas de acetato de celulose para liberação controlada de substâncias bioativas. XXI Encontro de Química da Região Sul, 2014, Maringá. **Anais do XXI Encontro de Química da Região Sul**, 2014.

OLIVEIRA, R.B; LIMA, E.M. Polímeros na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. **Revista eletrônica de farmácia**, v. 3, n. 1, p. 29-35, 2006.

OLIVEIRA, Rita C.S. de. **Desenvolvimento, Formulação e Avaliação de sistemas de Liberação transdermica incorporando sistemas ternários de complexação (Fármacos/ Ciclodextrinas/ Pólímero)**. 2011. 110 f. Tese Doutorado. Faculdade de farmácia da univervidade do porto. Porto.2011.

PARVEEN, Suphiya; MISRA, Ranjita; SAHOO, Sanjeeb K. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. **Nanomedicine: Nanotechnology, biology, and Medicine**, v. 8, p.147-166, 2012.

PATTNAIK, Gurudutta; SINHA, Biswadip; MUKHERJEE, Biswajit; GHOSH, Saikat; ; MONDAL, Subhasish; BERA, Tanmoy. Submicron-size biodegradable polymer-based didanosine particles for treating HIVat early stage: an in vitro study. **Journal of Microencapsulation**, v. 29, p. 666-676, 2012.

PEPPAS, Nikolaos A. Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. **Pharm. Acta Helv**, v.60, p.110-111, 1985.

PEREIRA, Dárcio G. Importância do Metabolismo no Planejamento de Fármacos. **Química Nova**, v. 30, v. 1, p. 171-177, 2007.

PIMENTEL, Lúcio F.; JUNIOR, Agnor T.J.; MOSQUEIRA, Carla F.; SANTO-MAGLHÃES, Nereide, S.Nanitecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n.4, p. 503-524, 2007.

RAY, Suprakas S.; BOUSMINA, Mosto. Biodegradable polymers and their layered silicate nanocomposites: In greening the 21<sup>st</sup> century materials world. **Progress in Materials Science**, v. 50, p. 962-1079, 2005.

RIBEIRO, Sabrina D. **Síntese de caracterização de membranas de triacetato de celulose a partir do aproveitamento do bagaço de cana-de-açúcar para a liberação controlada de**

**drogas**. 2012. 115 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2012.

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

RODRIGUES FILHO, Guimes; TOLEDO, Leandra C.; SILVA, Leandro G.; ASSUNÇÃO, Rosana M. N.; MEIRELES, Carla S.; CERQUEIRA, Daniel A.; RUGGIERO, Reginaldo. Membranes of cellulose triacetate produced from sugarcane bagasse cellulose as alternative matrices for doxycycline incorporation **J. Appl. Polym. Sci.**, v.113, p.3544, 2009.

SEREMETA, Katia P.; CHIAPPETTA, Diego A.; SOSNIK, Alejandro. Poly(epsilon-caprolactone), Eudragit (R) RS 100 and poly(epsilon-caprolactone)/Eudragit (R) RS 100 blend submicron particles for the sustained release of the antiretroviral efavirenz. **Colloids and Surfaces B-Biointerfaces**, v. 102, p. 441-449, 2013.

SERKEDJIEVA, Julia et al. Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acids). **Journal of Natural Products**, v. 55, n. 3, p. 294-302, 1992.

SHARMA, P. Cinnamic acid derivatives: A new chapter of various pharmacological activities. **J. Chem. Pharm. Res**, v. 3, n. 2, p. 403-423, 2011.

SHARMA, Puneet; GARG, Sanjay. Pure drug and polymer based nanotechnologies for the improved solubility, stability, Bioavailability and targeting of anti-HIV drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, p. 491-502, 2010.

SHARMA, Pooja; CHAWLA, Aanuj; ARORA, Sandeep; PAWAR, Pravin. Novel drug delivery approaches on antiviral and antiretroviral agents. **J. Adv. Pharm. Technol. Res.**, v.3, p. 147-159, 2012.

SILVA, Everton M. da. **Produção e caracterização de filmes biodegradáveis de amido de pinhão**. 2011. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação)- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

SILVA, J.A; APOLINÁRIO, A.C.; SOUZA, M.S.R.; DAMASCENO, B.P.G.L.; MEDEIROS, A.C.D. Administração cutânea de fármacos: desafio e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmica. **Rev. Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 125-131, 2010.



SOUZA, João P. de A. **Estudo de ancoragem molecular de derivados de ácido cinâmico frente a enzimas do ciclo replicativo do HIV-1**. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação). Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, 2015.

SOVA, M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. **Mini Rev. Med. Chem.**, v. 12, n. 8, p. 749-67, 2012.

TAN, Mei L.; CHOONG, Peter F. M.; DASS, Crispin R. Recent developments in liposomes, microparticles and nanoparticles for protein and peptide drug delivery. **Peptides**, v. 31 n.1, p.184-193. 2010.

TAVARES, Leoberto C. QSAR: a abordagem de Hansch. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 631-639, 2004.

UGALDE, Mariane. L. **Biofilmes Ativos com incorporação de óleos essenciais**. 2014. 168 f. Tese (Doutorado em Engenharia de Alimentos)- Universidades Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim-RS, 2014.

VASCONCELLOS, Fernando C; GOULART, Gilberto A. S.; BEPPU Marisa M. Production and characterization of chitosan microparticles containing papain for controlled release applications. **Powder Technology**, v. 205, p. 65-70. 2011.

VILLANOVA, Janaina C. O.; ORÉFICE, Rodrigo L., CUNHA, Armando S. Aplicações farmacêuticas de Polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n.1, p.51-54, 2010.

WILCZEWSKA, Agnieszka Z.; NIEMIROWICZ, Katarzyna; MARKIEWICZ, Karolina H.; CAR, Halina. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological Reports**, v. 64, p. 1020-1037. 2012.

ZHANGA, Tao; ZHANG, Chi; AGRAHARI, Vivek; MUROWCHICKC, James B.; OYLER, Nathan A.; YOUANA, Bi-Botti C. Spray drying tenofovir loaded mucoadhesive and pH-sensitive microspheres intended for HIV prevention. **Antiviral Research**, v. 97, p. 334-346, 2013.