



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS
MATERIAIS

PLATAFORMA MUCOADESIVA COMPOSTA POR MESOCARPO DE BABAÇU
(*Orbignya Sp.*) E QUITOSANA PARA LIBERAÇÃO DE CLOREXIDINA

Ricardo de Araújo

Orientador: Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes

Coorientadora: Dra. Lécia Maria da Silva Freire

Teresina - Piauí

2017

RICARDO DE ARAÚJO

**PLATAFORMA MUCOADESIVA COMPOSTA POR MESOCARPO DE BABAÇU
(*Orbignya Sp.*) E QUITOSANA PARA LIBERAÇÃO DE CLOREXIDINA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Piauí – UFPI, como requisito complementar à obtenção do título de Mestre em Ciência dos Materiais.

**ORIENTADOR: Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes
COORIENTADORA: Dr^a Lécia Maria da Silva Freire**

Teresina-PI

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco

A633p Araújo, Ricardo de.
 Plataforma mucoadesiva composta por mesocarpo de babaçu
 (*Orbignya Sp.*) e quitosana para liberação de clorexidina /
 Ricardo de Araújo. – 2017.

131 f.

Dissertação (Mestrado em Ciência dos Materiais) –
Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2017.

“Orientador: Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes”.

“Coorientadora: Dr^a. Lécia Maria da Silva Freire”.

1. Polímeros Mucoadesivos. 2. *Orbignya Sp.*
3. Mucoadesão. 4. Ciência dos Materiais. I. Título.

CDD 620.192

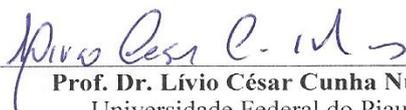
RICARDO DE ARAÚJO

**“PLATAFORMA MUCOADESIVA COMPOSTA POR MESOCARPO DE
BABAÇU (ORBIGNYA SP.) E QUITOSANA PARA LIBERAÇÃO DE
CLOREXIDINA”**

Dissertação submetida à coordenação do curso de Pós-graduação em Ciência dos Materiais da Universidade Federal do Piauí, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciência dos Materiais.

Aprovada em: 31/07/2017

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes
Universidade Federal do Piauí
Orientador



Profa. Dra. Carla Eiras
Universidade Federal do Piauí
Examinadora Interna



Profa. Dra. Eliana Campêlo Lago
UNINOVAFAPÍ
Examinadora Externa

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho aos meus pais, irmãos, amigos, colegas de trabalho e a todos os meus Professores que contribuíram para a minha formação como pessoa e profissional.

AGRADECIMENTOS

- ✓ A Deus por ser minha companhia nas horas mais difíceis.
- ✓ À minha Mãe e meu Pai que tanto me apoiaram.
- ✓ Aos meus irmãos pelos exemplos de honestidade e compromisso.
- ✓ Ao Dannylo Veloso pelo companheirismo e compreensão.
- ✓ Ao meu Orientador, Prof. Dr Lívio, por sua orientação, compreensão e paciência.
- ✓ À minha Co-orientadora, Dra Lécia por sua inestimável colaboração e generosidade.
- ✓ Aos Professores Carla Eiras, Édson Cavalcanti e Marcília Pinheiro da Costa pela valiosa colaboração a esse trabalho.
- ✓ Aos Técnicos , Elton Marks de Araujo Braz e Luciano Clécio Brandão Lima do Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados e ao Bernardo Ferreira do Laboratório de Biodiesel e Materiais UFPI.
- ✓ Aos colegas do Laboratório Central de Saúde Pública “Dr Costa Alvarenga” que possibilitaram a realização desse trabalho, em especial os servidores dos setores de Bromatologia, Microbiologia e Lavagem e Esterilização. E às Diretoras Walterlene de Carvalho Gonçalves e Gildevane do Nascimento.
- ✓ Ao Secretário do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais Kelson Fernandes Silva.
- ✓ Às Professoras Silvana Medeiros e Silvia Baeta do departamento de Patologia Animal/UFPI por me incentivarem na minha qualificação profissional.
- ✓ Às minhas colegas que tornaram-se amigas Ana Cristina Gramosa, Emanuelle Frota, Fátima dos Anjos, Thaisa Cardoso pelo apoio incondicional.
- ✓ Aos colegas de turma Felipe Fabrício, Antônio Bruno, Lívia Reis, Gabriela Celso, Wesley Rick, Janete Martins, Joana Medeiros, Rafael Teixeira, Patrício da Silva pelo companheirismo nessa jornada.

Muito Obrigado a todos que direta ou indiretamente me ajudaram a realizar esse trabalho.

O êxito da vida não se mede pelo caminho que
você conquistou, mas sim pelas dificuldades
que superou no caminho.

(Abraham Lincoln).

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	iv
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT	ix
1 INTRODUÇÃO	1
REFERÊNCIAS.....	4
2 CAPÍTULO 1: MUCOSA, TEORIAS DE MUCOADESÃO, SELEÇÃO DE POLÍMEROS, CARACTERIZAÇÃO DAS PLATAFORMAS E FÁRMACO MODELO: REVISÃO DA LITERATURA.....	6
RESUMO.....	7
ABSTRACT	8
1. INTRODUÇÃO	9
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2.1 TEORIAS DE MUCOADESÃO.....	11
2.1.1 Teoria do Umedecimento	11
2.1.2 Teoria da Adsorção.....	11
2.1.3 Teoria da Difusão	12
2.1.4 Teoria Eletrônica	12
2.1.5 Teoria Mecânica e da Fratura	12
2.2 SELEÇÃO DE POLÍMEROS PARA APLICAÇÕES ORAIS MUCOADESIVAS	13
2.2.1 Peso Molecular	13
2.2.2 Comprimento e Flexibilidade da Cadeia	13
2.2.3 Ligações de Hidrogênio.....	14
2.2.4 Grau de Reticulação.....	14
2.2.5 Concentração do Polímero.....	14
2.2.6 Hidrofilicidade.....	14
2.2.7 Carga e Grau de Ionização do Polímero.....	15
2.2.8 pH	15
2.3 POLÍMEROS MUCOADESIVOS PARA APLICAÇÕES ORAIS	15
2.3.1 Polímeros Naturais	16
2.4 QUITOSANA.....	16
2.4.1 Aplicações Biomédicas da Quitosana.....	18
2.5 AMIDO.....	19
2.6 MESOCARPO DE BABAÇU.....	21
2.7 BLENDA POLIMÉRICAS E PLASTIFICANTES	23
2.7.1 Glicerol	24

2.8	TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO DE FILMES MUCOADESIVOS	26
2.8.1	Uniformidade de Massa e Espessura	26
2.8.2	pH de Superfície	27
2.8.3	Ensaio Mecânicos	27
2.8.4	Análises Térmicas.....	28
2.8.5	Difração de Raios X	29
2.8.6	Teste de Intumescimento	29
2.8.7	Teste de Mucoadesão <i>ex-vivo</i>	30
2.8.8	Métodos Baseados na Medida de Destacamento.....	30
2.9	CLOREXIDINA	31
3	CONCLUSÃO.....	33
4	REFERÊNCIAS.....	34
3	CAPÍTULO 2: AMIDO E MESOCARPO DE BABAÇU (OBIGNYA SP.) EM COMPOSIÇÃO DE PLATAFORMAS MUCOADESIVAS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: UMA PROSPECÇÃO.....	41
	RESUMO.....	43
	ABSTRACT	44
1.	INTRODUÇÃO	45
2.	METODOLOGIA.....	47
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
3.1	FILMES MUCOADESIVOS E SUAS SINONÍMIAS	48
3.2	FILMES MUCOADESIVOS COMPOSTOS POR MESOCARPO DE BABAÇU E DEPÓSITOS DE PATENTES	50
3.3	FILMES MUCOADESIVOS CONTENDO AMIDO.....	51
3.4	DISTRIBUIÇÃO DOS DEPÓSITOS DE PATENTES POR PAÍSES.....	53
3.5	DISTRIBUIÇÃO DOS DEPÓSITOS DE PATENTES POR ANO.....	54
3.6	DEPÓSITOS DE PATENTES POR CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL.....	56
3.7	PUBLICAÇÕES DE ARTIGOS	57
4.	CONCLUSÃO.....	60
5.	REFERÊNCIAS.....	61
4	CAPÍTULO 3: PLATAFORMA MUCOADESIVA COMPOSTA POR MESOCARPO DE BABAÇU (ORBIGNYA SP.) E QUITOSANA PARA LIBERAÇÃO DE CLOREXIDINA	64
	RESUMO.....	66
	ABSTRACT	67
1.	INTRODUÇÃO	68
2.	PARTE EXPERIMENTAL	70
2.1	MATERIAL.....	70

2.2	PREPARO DA SOLUÇÃO DE QUITOSANA E GELATINIZAÇÃO DO MESOCARPO DE BABAÇU.....	71
2.3	PROTOCOLO DE PRODUÇÃO DOS FILMES.....	71
2.4	ASPECTOS FÍSICOS, UNIFORMIDADE DE ESPESSURA, PH DE SUPERFÍCIE E MASSA	73
2.5	ENSAIOS MECÂNICOS	74
2.6	DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	75
2.7	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA	75
2.8	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL	75
2.9	PERCENTUAL DE INTUMESCIMENTO	76
2.10	TESTE DE SENSIBILIDADE A CLOREXIDINA POR DISCO DE DIFUSÃO	76
2.11	MUCOADESÃO <i>EX-VIVO</i>	77
2.12	ANÁLISE ESTATÍSTICA	78
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	79
3.1	GELATINIZAÇÃO DO MESOCARPO DE BABAÇU.....	79
3.2	ASPECTOS FÍSICOS , UNIFORMIDADE DE ESPESSURA, PH DE SUPERFÍCIE E MASSA	80
3.3	ENSAIOS MECÂNICOS	84
3.4	DIFRAÇÃO DE RAIOS X.....	88
3.5	ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG)	91
3.6	CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC).....	95
3.7	PERCENTUAL DE INTUMESCIMENTO	97
3.8	TESTE DE SENSIBILIDADE A CLOREXIDINA POR DISCO DE DIFUSÃO	100
3.9	MUCOADESÃO <i>EX-VIVO</i>	104
4.	CONCLUSÃO.....	107
5	REFERÊNCIAS.....	109
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	114
	APÊNDICE	115
	APÊNDICE A - DTG DOS FILMES E PÓS	116

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

Figura 1	Ilustração do corte crosseccional da mucosa oral.....	10
Figura 2	Fórmula estrutural plana da quitina e quitosana.....	17
Figura 3	Fórmula estrutural plana da amilose e amilopectina.....	20
Figura 4	Corte longitudinal do coco babaçu.....	22
Figura 5	Fórmula estrutural plana do Glicerol.....	25
Figura 6	Fórmula estrutural plana da Clorexidina.....	31

Capítulo 2

Figura 1	Distribuição dos depósitos de patentes por países.....	53
Figura 2	Distribuição dos depósitos de patentes por ano.....	55
Figura 3	Distribuição de depósitos de patentes segundo Classificação Internacional.....	56
Figura 4	Publicações de artigos de Filmes mucoadesivos contendo amido nas bases PubMed e Scopus.....	58

Capítulo 3

Figura 1	Imagens microscópicas do processo de gelatinização do mesocarpo de babaçu.....	79
Figura 2	Filmes de mesocarpo de babaçu e quitosana produzidos pela técnica <i>casting</i>	80
Figura 3	Imagens da microscopia óptica das superfícies dos filmes controles	81
Figura 4	Imagens da microscopia óptica das superfícies dos filmes.....	82

Figura 5	Valores de resistência à tração na ruptura e percentual de alongação na ruptura das amostras de filmes.....	85
Figura 6	Módulo de elasticidade dos filmes.....	87
Figura 7	Difratogramas dos pós de Mesocarpo de babaçu, quitosana e filmes controles.....	88
Figura 8	Difratogramas dos filmes.....	89
Figura 9	Curvas termogravimétricas dos pós e filmes controles.....	91
Figura 10	Curvas termogravimétricas dos filmes.....	93
Figura 11	Curvas da calorimetria exploratória diferencial dos filmes controles.....	95
Figura 12	Curvas da calorimetria exploratória diferencial dos filmes.....	96
Figura 13	Percentual de intumescimento dos filmes.....	98
Figura 14	Teste de sensibilidade a clorexidina por disco de difusão dos filmes controles	100
Figura 15	Teste de sensibilidade a clorexidina por disco de difusão dos filmes.....	101

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

Tabela 1	Composições de filmes mucoadesivos contendo quitosana e fármacos	19
----------	--	----

Capítulo 2

Tabela 1	Resultado da estratégia de busca por sinónimas de filmes para liberação de fármacos vs. termo mucoadesivo nos bancos de dados internacionais.....	49
Tabela 2	Busca de patentes nas bases internacionais e nacional.....	52

Capítulo 3

Tabela 1	Descrição do protocolo de formulação dos filmes.....	72
Tabela 2	Uniformidade de espessura, pH e massa dos filmes.....	83
Tabela 3	Resultados em diâmetro de halos inibitórios por disco de difusão.....	102
Tabela 4	Avaliação dos ensaios de mucoadesão <i>ex-vivo</i> por tempo de compressão.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C = Graus Celsius

cm = centímetro

Da = Dalton

DRX = Difractometria de Raios X

DSC = Calorimetria Exploratória diferencial

DTG = Derivada da Termogravimetria

EPM = Erro Padrão Médio

I% = percentual de intumescimento

MB = mesocarpo de babaçu

MB-CHX = mesocarpo de babaçu glicerinado contendo Clorexidina

MBG = mesocarpo de babaçu gelatinizado

MB-GLIC = mesocarpo de babaçu glicerinado

mg = miligrama

mL = mililitro

mm = milímetro

MPa = megapascal

mW = miliwatt

PFD = pico de força de destacamento

QUI = quitosana

® = marca registrada

TG = Termogravimetria

u.a = Unidade arbitrária

RESUMO

A mucosa bucal tem despertado o interesse da indústria farmacêutica por se tratar de uma região altamente vascularizada o que a torna uma excelente via de administração. Nesse sentido, dispositivos com capacidade mucoadesiva são interessantes para a ancoragem e liberação de fármacos. Entre os polímeros utilizados para esse propósito, os naturais ou biopolímeros, como a quitosana (QUI) e o mesocarpo de babaçu (MB), destacam-se pelo baixo custo de obtenção e biocompatibilidade. A QUI apresenta reconhecida característica mucoadesiva e tem sido associada a outros polímeros na composição de plataformas mucoadesivas. Nestas formulações, o amido também tem sido utilizado devido a sua versatilidade e biocompatibilidade. Tal polímero pode ser oriundo de diversas fontes botânicas como no MB (extraído da porção intermediária do fruto de *Orbignya* sp), no qual detém 65% da composição total. A obtenção de plataformas mucoadesivas composta por biopolímeros pode ser uma alternativa ao carreamento da clorexidina (CHX), fármaco antisséptico largamente utilizado para distúrbios orais, devido ao baixo tempo de residência do fármaco no local em virtude da atividade salivar. Portanto, a presente dissertação propõe-se a elaborar e caracterizar uma plataforma de caráter mucoadesivo a partir dos biopolímeros QUI e MB para a liberação de CHX. Para tanto, no primeiro capítulo, abordaremos em uma breve revisão bibliográfica sobre a morfologia da mucosa, teorias envolvidas no fenômeno de mucoadesão, critérios de seleção de polímeros e técnicas de avaliação das plataformas mucoadesivas e fármaco modelo. No segundo capítulo, houve a exposição do estudo de prospecção tecnológica sobre amido e mesocarpo de babaçu nas composições mucoadesivas e, por fim, no terceiro capítulo, apresentou-se a proposta experimental de formulação e caracterização de uma plataforma mucoadesiva composta por QUI e MB para o carreamento da CHX. Conclui-se, assim, que existem poucos trabalhos envolvendo MB apesar do seu potencial como excipiente farmacêutico, fato evidenciado pelos resultados do nosso estudo que desenvolveu uma plataforma mucoadesiva eficiente para o carreamento da CHX, possuindo efeito antimicrobiano sinérgico com este.

Palavras-chave: mucoadesão. *Orbignya* sp. antimicrobiano

ABSTRACT

The buccal mucosa has aroused the pharmaceutical industry interest because it is a region of high vascularity, which makes it an excellent route for drug administration. In this sense, devices with mucoadhesive capacity are interesting for anchoring and drug delivery. Among the polymers used for this purpose, the natural or biopolymers, such as chitosan (CHI) and babassu mesocarp (MB), stand out for their low obtaining cost and biocompatibility. CHI has a recognized mucoadhesive characteristic and has been associated with other polymers in the composition of mucoadhesive platforms. In these formulations, starch has also been used due to its versatility and biocompatibility. Such polymer may come from a variety of botanical sources as in the MB (extracted from the intermediate portion of the *Orbignya sp* fruit), which comprises 65% of its composition. The obtaining of mucoadhesive platforms composed by biopolymers may be an alternative to the chlorhexidine (CHX) use, an antiseptic drug widely used for oral disorders, due to the drug low residence time on the local because the salivary activity. Therefore, the present dissertation proposes to elaborate and characterize a mucoadhesive platform from the biopolymers CHI and MB for CHX release. To do so, in first chapter, a brief bibliographical review related to the mucosal morphology, theories related to the mucoadhesion phenomenon, polymers selection criteria and techniques of evaluation of mucoadhesive platforms and model drug was carried out. In the second chapter, there was the exposition of the technological prospection study on starch and babassu mesocarp in the mucoadhesive compositions and, finally, in the third chapter, an formulation and characterization experimental proposal of a mucoadhesive platform composed by QUI and MB for the CHX transport was presented. It is concluded that there are few studies involving MB, spite of its potential as a pharmaceutical excipient, as evidenced by the results of the study, which developed an efficient mucoadhesive platform for the CHX transport, having a synergistic antimicrobial effect with it.

Key words: mucoadhesion. *orbignya sp*. Antimicrobial

1 INTRODUÇÃO

A mucosa bucal tem sido alvo de estudos e desenvolvimento tecnológico para administração de fármacos por tratar-se de uma região altamente vascularizada. Nesse sentido, dispositivos tem sido elaborados para aderir-se ao muco presente na superfície da mucosa para que ocorra a difusão de ativos aumentando a biodisponibilidade do fármaco. Por outro lado, a adesão à mucosa por plataformas de liberação de fármacos, por via e para efeito local, pode estabelecer liberações continuadas de ativos aumentando o tempo de residência destes no sítio bucal reduzindo as doses necessárias para alcançar efeitos desejáveis (Xu, *et al.* 2015).

Os dispositivos mucoadesivos tem conquistado a preferência do público por oferecerem facilidades na administração, serem menos invasivos e apresentarem anatomia que melhor se ajusta à superfície bucal. Tais propriedades proporcionam maior conforto ao paciente durante a aplicação quando comparada a outras formas farmacêuticas, como os tabletes, podendo ser utilizada em pacientes com quadros debilitantes como no coma (Borges, *et al.* 2015b).

Para a indústria farmacêutica, a fabricação de filmes mucoadesivos são relativamente mais baratos. Em relação aos aspectos de competitividade, novas formas farmacêuticas podem aumentar o tempo de circulação de fármacos já patenteados no mercado e aumentar o tempo de proteção. Por essas vantagens os dispositivos orais para o carreamento de fármacos representam cerca de 52% de toda a produção de sistemas de liberação de fármacos (Borges, *et al.* 2015a).

Os polímeros de fontes naturais ou biopolímeros, como o amido e quitosana, tem se destacado na indústria farmacêutica por possuírem baixo custo, biocompatibilidade e abundância na natureza. Nesse sentido, trabalhos tem sido propostos para inserção desses

polímeros como plataforma mucoadesivas através de modificações químicas ou associações para alcançar a adesão desejada (Kumar; Vimal e Kumar, 2016; Okonogi; Khongkhunthian e Jaturasitha, 2014).

Por apresentar natureza policatiônica, a quitosana tem sido largamente utilizada na literatura como plataforma mucoadesiva em liberação de diversos fármacos, sendo associada à polímeros como gelatina (Abruzzo, *et al.* 2012), hidroxipropilmetilcelulose (Trastullo, *et al.* 2016), gomas e alginato (Tejada, *et al.* 2017).

O uso de amido de fontes variadas tem sido proposto para formulações mucoadesivas, mas filmes compostos por amido isoladamente apresentam desvantagens mecânicas que os tornam rígidos e quebradiços havendo a necessidade de associações a plastificantes e outros polímeros para melhorar seu desempenho (Borges, *et al.* 2015b).

O mesocarpo de babaçu, parte intermediária do fruto da *Orbignya* sp. é composto majoritariamente por amido e tem sido utilizado como excipiente farmacêutico (Barros, 2011; Sá, 2013). Além desta utilidade, trabalhos reportam para o biopolímero atividade antimicrobiana (Nascimento, *et al.* 2006), imunomodulatória (Barroqueiro, *et al.* 2016) e cicatrizante (Batista, *et al.* 2006).

Um fármaco amplamente utilizado para desordens bucais é a clorexidina que caracteriza-se como antisséptico de amplo espectro e seu mecanismo de ação se deve ao fármaco ser carregado positivamente promovendo a atração eletrostática pela membrana bacteriana, de carga negativa, o que gera perturbações nestas levando à morte celular. Além disso, tal fato permite que a clorexidina seja aderida à superfície da mucosa, no entanto seu desempenho é comprometido no sítio bucal por ação do fluxo salivar que reduz o seu tempo de residência (Juliano, *et al.* 2004a; Lins, 2011; Şenel, *et al.* 2000).

Portanto, o presente trabalho propõe-se a elaborar e caracterizar uma plataforma mucoadesiva composta por mesocarpo de babaçu e quitosana para liberação bucal de

clorexidina. Nesse sentido, esta pesquisa apresenta no primeiro capítulo uma breve revisão bibliográfica sobre mucosa, teorias de mucoadesão, seleção de polímeros, os polímeros, plastificantes e fármaco modelo utilizado nesse estudo e teste utilizados para avaliação das plataformas.

No segundo capítulo foram abordados os aspectos de prospecção tecnológica que envolvem os pedidos de patentes e publicações de artigos acerca da utilização de amido nas composições mucoadesivas e se há na literatura a menção do mesocarpo de babaçu para esse propósito. E, no terceiro capítulo estão situadas a parte experimental do trabalho na produção e caracterização das plataformas mucoadesivas.

REFERÊNCIAS

- ✓ Abruzzo, A., Bigucci, F., Cerchiara, T., Cruciani, F., Vitali, B. e Luppi, B. (2012). Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydrate Polymers* 87 (1): 581–88.
- ✓ Barroqueiro, E. S. B., Prado, D.S, Barcellos, P.S, Silva, T.A., Pereira, W.S., Silva, L.A., e Maciel, M.C.G. (2016). Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016: 2–7.
- ✓ Barros, I. C. (2011). Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico : pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart .). Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Federal do Piauí.
- ✓ Batista, C. P., Torres, O.J.M., Matias, J.E.F., Moreira, A.T.R, Colman, D., LIMA, J. H. F., Macri, M. M, Rauen Jr., R.J, Ferreira, L.M., e Freitas, A. C.. T. (2006). Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cirurgica Brasileira* 21 (Suplemento 3). *Acta Cirúrgica Brasileira/SOBRADPEC*: 26–32
- ✓ Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F.J. J Coelho, e Simões, S. (2015). Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society* 206 (maio): 1–19.
- ✓ Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J., e Simões, S. (2015). Oral films: Current status and future perspectives II-Intellectual property, technologies and market needs. *Journal of Controlled Release* 206. Elsevier B.V.: 108–21.
- ✓ Juliano, C., Gavini, E., Cossu, M, Bonferoni, M.C., e Giunchedi, P. (2004). Mucoadhesive alginate matrices containing sodiumcarboxymethyl starch for buccal delivery: in vitro and in vivo studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 14 (2): 159–63.
- ✓ Kumar, A., Vimal, A., e Kumar, A. (2016). Why Chitosan? From properties to perspective of mucosal drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 91: 615–22.
- ✓ Lins, Carolina Emmanuelle Camargos (2011). Estudo in vitro da liberação controlada de clorexidina incorporada em filme de quitosana, para potencial aplicação na cavidade oral? Dissertação de mestrado em Engenharia Metalúrgica e de Minas. Universidade Federal de Minas Gerais.

- ✓ Nascimento, F. R.F. F, Barroqueiro, E. S. B. B., Azevedo, A. S., Lopes, A.S, Ferreira, S. C.P. P., Silva, L. A., Maciel, M. C.G. G., Rodriguez, D., e Guerra, R. N.M. M. (2006). Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart. *Journal of Ethnopharmacology* 103 (1): 53–58.
- ✓ Okonogi, S., Khongkhunthian, S., e Jaturasitha, S. (2014). Development of mucoadhesive buccal films from rice for pharmaceutical delivery systems. *Drug Discoveries & Therapeutics* 8 (6): 262–67.
- ✓ Sá, L. L.F. (2013). “Desenvolvimento de comprimidos mucosadesivos de pilocarpina contendo quitosana.” Dissertação de mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal Do Piauí.
- ✓ Şenel, S, İkinici, G., Kaş, S., Yousefi-Rad, A., Sargon, M. F., e Hıncal, A.A. (2000). Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 193 (2): 197–203.
- ✓ Tejada, G., Piccirilli, G.N., Sortino, M., Salomón, C. J., Lamas, M. C., e Leonardi, D. (2017). Formulation and in-vitro efficacy of antifungal mucoadhesive polymeric matrices for the delivery of miconazole nitrate. *Materials Science and Engineering: C* 79: 140–50.
- ✓ Trastullo, R., Abruzzo, A., Saladini, B., Gallucci, M.C., Cerchiara, T., Luppi, B., e Bigucci, F. (2016). Design and evaluation of buccal films as paediatric dosage form for transmucosal delivery of ondansetron. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 105: 115–21..
- ✓ Xu, J., Strandman, S., Zhu, J. X. X., Barralet, J., e Cerruti, M. (2015). Genipin-crosslinked catechol-chitosan mucoadhesive hydrogels for buccal drug delivery. *Biomaterials* 37: 395–404.

**2 CAPÍTULO 1: MUCOSA, TEORIAS DE MUCOADESÃO, SELEÇÃO DE
POLÍMEROS, CARACTERIZAÇÃO DAS PLATAFORMAS E FÁRMACO
MODELO: REVISÃO DA LITERATURA.**

RESUMO

A mucosa representa um epitélio responsável pelo revestimento das cavidades úmidas do corpo, apresentando muco em sua superfície, o qual desempenha um importante papel na difusão de substâncias e retenção parcial ou total de parasitas e bactérias. A cavidade oral, divide-se em mucosa mastigatória, mucosa especializada e mucosa de revestimento. Esta última situa-se em região altamente vascularizada o que a torna uma excelente via para administração sistêmica de fármacos por evitar o efeito de primeira passagem observado nas administrações orais. Por outro lado, o muco presente na superfície da mucosa constitui uma alternativa de ancoragem de dispositivos poliméricos para liberação tópica continuada de ativos. Tais dispositivos possuem características que favorecem a sua ancoragem ao muco fundamentadas por teorias presentes na literatura. Os polímeros utilizados na produção de plataformas mucoadesivas passam por critérios de seleção e são submetidos à técnicas de caracterizações. Nesse sentido, este capítulo apresenta uma breve revisão da literatura acerca das teorias que envolvem a mucoadesão, os critérios de seleção de polímeros utilizados para esse fim, dando ênfase aos polímeros naturais quitosana e mesocarpo de babaçu. Em seguida, são apresentadas técnicas de caracterização das plataformas mucoadesivas e do fármaco modelo, clorexidina, o qual apresenta, segundo a literatura, limitações no tempo de residência em virtude de fluxo salivar. A compilação de tais informações possibilita maior conhecimento a cerca do potencial de biopolímeros naturais como excipientes funcionais para vetorização de fármacos.

Palavras-Chave: mucosa. teorias de mucoadesão. quitosana. mesocarpo de babaçu.

ABSTRACT

The mucosa represents an epithelium responsible for coating the body's moist cavities, presenting mucus on its surface, which plays an important role in the diffusion of substances and partial or total retention of parasites and bacteria. The oral cavity divides into masticatory mucosa, specialized mucosa and lining mucosa. The latter is located in a highly vascularized region which makes it an excellent route for systemic administration of drugs by avoiding the first pass effect observed in oral administrations. On the other hand, mucus present on the surface of the mucosa is an alternative anchoring of polymeric devices for sustained topical release of active. Such devices have characteristics that favor their anchoring to the mucus, based on theories present in the literature. The polymers used in the production of mucoadhesive platforms pass through selection criteria and are submitted to characterization techniques. In this sense, this chapter presents a brief review of the literature on the theories that involve mucoadhesion, the selection criteria of polymers used for this purpose, emphasizing the natural polymers chitosan and babassu mesocarp. Next, the characterization techniques of the mucoadhesive platforms and the model drug, chlorhexidine, are presented, according to the literature, limitations in residence time due to salivary flow. The compilation of such information enables greater knowledge about the potential of natural biopolymers as functional excipients for vectoring drugs.

Key words: mucosa. theories of mucoadhesion. chitosan. mesocarp of babassu.

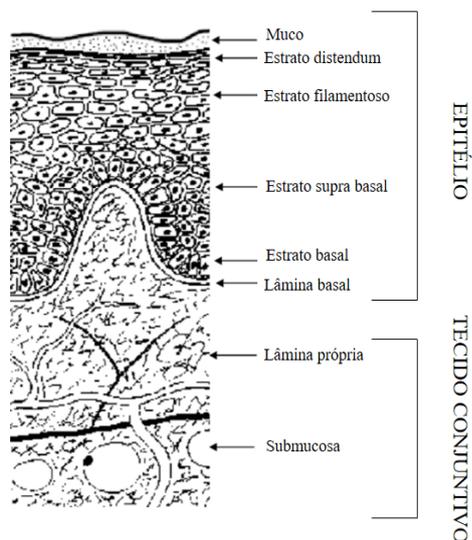
1. INTRODUÇÃO

A mucosa representa um epitélio de revestimento associado a um tecido conjuntivo (lâmina própria) e é responsável pelo revestimento das cavidades úmidas do corpo como olhos, trato gastrointestinal, parte dos órgãos sexuais (Sasada, Munerato, & Gregianni, 2013).

A cavidade oral apresenta uma superfície equivalente a 100 cm² e possui três tipos de mucosas que se diferem estruturalmente dependendo da região. A mucosa mastigatória compreende o revestimento de cerca de 25% da cavidade oral e possui uma camada queratinizada e estratificada ao longo de sua superfície; a mucosa especializada responsável por 15% do revestimento oral, compreende o dorso da língua e possui áreas queratinizadas e não-queratinizadas. E, por último, a mucosa de revestimento, responsável por 60% da área de revestimento oral, cobre a superfície da bochecha, assoalho bucal e parte inferior da língua, tem superfície estratificada e não queratinizada (Morales e Mcconville, 2011; Rossi, Sandri, e Caramella, 2005).

Em quase toda a sua superfície, a mucosa contém como componente o muco, do qual é composto por mucina, sais inorgânicos e água. Dependendo do local onde se encontra, o muco pode sofrer variações de espessura que vai de 40 a 300 µm e, o mesmo desempenha importante papel na difusão de substâncias e retenção parcial ou total de parasitas e bactérias por inibição competitiva (Evans, 2017; Moncada, Kammanadiminti, e Chadee, 2003). A mucina majoritariamente é composta por carboidratos (cerca de 80%), proteínas e éster sulfatos e, por causa da presença de ácido siálico e ésteres sulfatos, possui carga negativa em presença da saliva em pH fisiológico (Sudhakar, Kuotsu, e Bandyopadhyay, 2006).

Figura 1 – Ilustração do corte crosseccional da mucosa oral.



Fonte: Adaptado de Sudhakar, Kuotsu, e Bandyopadhyay (2006).

Na mucosa oral de revestimento, Figura 1, abaixo da camada basal, o tecido conjuntivo é altamente irrigado por vasos sanguíneos responsáveis pelo aporte de sangue para a língua, face e veias retro-mandibulares que se conectam com a veia jugular (Salamat-Miller, Chittchang, e Johnston, 2005). Essa particularidade da lâmina própria tem despertado o interesse pela indústria farmacêutica por se tratar de alvos para a difusão de ativos por melhorar a biodisponibilidade de fármacos susceptíveis a ações de hidrólises ácidas e efeito de primeira passagem como observado nas administrações orais. Nesse sentido, a indústria farmacêutica faz uso de materiais que consigam estabelecer adesão ao muco para liberação de ativos por via local ou sistêmica obtendo-se, portanto, o fenômeno conhecido por mucoadesão (Carreras, Canales, e Melero, 2016).

A utilização de materiais para esse fim requer o conhecimento de suas características e embasamento das teorias que envolvem o fenômeno de mucoadesão. Portanto, objetiva-se com esse capítulo apresentar a fundamentação teórica da mucoadesão, seleção de polímeros mucoadesivos e suas caracterizações.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 TEORIAS DE MUCOADESÃO

Quando há interação entre polímero e mucosa, basicamente dois eventos ocorrem para que a mucoadesão seja estabelecida: Em um primeiro momento, durante o contato, ocorre a hidratação e intumescimento do polímero em virtude da absorção de água presente no muco e, após esse evento, ocorre a interpenetração das cadeias poliméricas com os constituintes do muco (Mansuri, *et al.* 2016).

Algumas teorias têm sido propostas para explicar o fenômeno de mucoadesão. No entanto, tais teorias isoladamente são insuficientes para elucidar o processo mucoadesivo havendo a necessidade de associar uma ou mais teorias para um melhor entendimento (Varum, *et al.* 2008).

2.1.1 Teoria do Umedecimento

Essa teoria descreve o comportamento dos polímeros de espalhar-se sob a superfície biológica onde o componente adesivo do polímero penetra na mucosa, endurece e realiza a ancoragem devido às mudanças que ocorrem na superfície e energia interfaciais. Essa teoria comumente se aplica a líquidos ou sistemas mucoadesivos de baixa viscosidade e se faz uso de equipamentos como goniômetros para analisar a afinidade entre líquido e superfície através de ângulos gerados pelo contato entre si (Villanova, Ayres, e Oréfice, 2015).

2.1.2 Teoria da Adsorção

Eventos que podem ocorrer através de ligações covalentes e não covalentes (interações de hidrogênio, forças de van de Walls, interações hidrofóbicas) entre os

componentes adesivos do polímero e o muco são a base da teoria de adsorção (Salamat-Miller, Chittchang, e Johnston, 2005). Inicialmente na adesão, ocorrem as interações não covalentes e as interações secundárias vão depender da natureza do polímero (Oh e Borrós, 2016).

2.1.3 Teoria da Difusão

Uma vez realizado o contato entre o polímero e o muco, a difusão das cadeias poliméricas formam uma rede emaranhada entre polímero e as glicoproteínas do muco. Nesse momento, fatores como o peso molecular do polímero, tempo de contato, flexibilidade das cadeias, estrutura química e coeficiente de difusão do polímero/muco são fatores que influenciam diretamente no sucesso da adesão (Mansuri, *et al.* 2016).

2.1.4 Teoria Eletrônica

Essa teoria propõe a transferência de elétrons durante o contato do polímero com a superfície do muco quando estes possuem estruturas eletrônicas diferentes. A transferência conduz a formação de uma bicamada de cargas formadas por polímero e muco resultando em atração na região entre as duas superfícies (Dodou, Breedveld, e Wieringa, 2005; Duggan, *et al.* 2017).

2.1.5 Teoria Mecânica e da Fratura

A teoria mecânica considera a adesão como o preenchimento de superfícies irregulares com o polímero, essas irregularidades favorecem maior área de contato para se estabelecer a adesão (Mansuri, *et al.* 2016). E, para a teoria da fratura, a força necessária para

o desfazer a ligação entre polímero e muco é a mesma força da adesão que ocorre entre eles (Varum, *et al.* 2008).

2.2 SELEÇÃO DE POLÍMEROS PARA APLICAÇÕES ORAIS MUCOADESIVAS

A seleção por polímeros mucoadesivos para liberação de fármacos deve ser realizada cautelosamente afim de encontrar materiais que tenham propriedades que favoreçam a ancoragem ao muco e que libere o ativo presente na matriz durante a sua permanência na cavidade oral (Borges, *et al.* 2015b). Nesse sentido, o polímero deve possuir basicamente propriedades como intumescimento para que ocorra a liberação do fármaco contido na matriz polimérica em contato com a saliva. Mas, outras propriedades devem ser consideradas, pois mudanças físicas e químicas podem influenciar diretamente na mucoadesão (Mansuri, *et al.* 2016).

2.2.1 Peso Molecular

O peso molecular tem relação direta com o fenômeno da mucoadesão, em geral, acima de 100.000 Da, mas o peso molecular ideal pode variar de acordo com a natureza do polímero (Varum, *et al.* 2008).

2.2.2 Comprimento e Flexibilidade da Cadeia

Tão importante quanto o peso molecular, o comprimento da cadeia do polímero torna-se um fator crítico para a adesão. O polímero deve possuir cadeia longa o suficiente para que ocorra a interpenetração ao muco e facilitar a difusão. Além de comprimento adequado, a cadeia deve possuir flexibilidade para formar o entrelace entre as cadeias e muco (Huang, *et al.* 2000).

2.2.3 Ligações de Hidrogênio

Para estabelecerem adesão, os polímeros devem conter em sua estrutura grupos funcionais, como hidroxilas, carboxilas ou amina, que possam favorecer ligações de hidrogênio (Mansuri, *et al.* 2016). Há também classe de polímeros que contém grupos sulfidrilos que podem estabelecer ligações dissulfeto (Carvalho, Chorilli, & Gremião, 2014).

2.2.4 Grau de Reticulação

O grau de reticulação deve ser moderado, pois quando em grandes concentrações a reticulação influencia diretamente no perfil liberação do ativo. Isso ocorre porque os polímeros altamente reticulados em presença de água intumescem ao ponto de liberar descontroladamente o ativo. Além disso, a reticulação é inversamente proporcional à mobilidade de cadeia (Carreras et al., 2016).

2.2.5 Concentração do Polímero

Polímeros em baixa concentração quando em contato com a mucosa, oferecem menor interpenetração de cadeias resultando em instabilidade da adesão, ao passo em que a adesão se intensifica com o aumento gradual da concentração (Salamat-Miller et al., 2005). Mas, para cada polímero há uma concentração ideal para uma efetiva mucoadesão. Polímeros como carbômeros em altas concentrações não aumentam mucoadesão (Solomonidou *et al.* 2001; Yan, *et al.* 2017)

2.2.6 Hidrofilicidade

Os polímeros devem possuir a capacidade hidrofílica para intumescer e realizar o entrelace das cadeias por exposição de sítios bioadesivos para ligações de hidrogênio e/ou

interações eletrostática entre polímero e mucina. Mas, há um intumescimento crítico para que ocorra a mucoadesão, pois a hidratação excessiva pode gerar deslizamento das cadeias e desfazer a ligação (Nair, *et al.* 2013).

2.2.7 Carga e Grau de Ionização do Polímero

A carga do polímero deve ser um ponto a ser considerado na seleção para composição de matrizes para fins mucoadesivos. Os polímeros aniônicos seguidos dos catiônicos são os polímeros que apresentam melhores resultados na força de adesão ao muco quando comparados com os polímeros sem carga (Carreras *et al.*, 2016).

2.2.8 pH

Em pH baixo a mucoadesão ocorre com mais intensidade, mas ,em pH elevados, podem ocorrer modificações estruturais no polímero e pode deixá-lo mais propício para interpenetração de cadeia (Mansuri, *et al.* 2016). Polímeros catiônicos como a quitosana em presença de pH elevado apresenta um melhor desempenho na adesão com o muco por formar com este um complexo polieletrólítico (Lee, Park, e Robinson, 2000).

2.3 POLÍMEROS MUCOADESIVOS PARA APLICAÇÕES ORAIS

Os polímeros utilizados para aplicações orais classificam-se de acordo com a fonte, entre naturais ou sintéticos, ainda podendo ser classificados quanto a sua solubilidade em água, carga e mecanismos de ligação. Essas características conferem às matrizes diferentes comportamentos mecânicos, mucoadesivos e liberação de fármaco. Portanto, a escolha pelo polímero ideal vai depender do propósito da formulação (Borges, *et al.* 2015).

2.3.1 Polímeros Naturais

Os polímeros naturais ou biopolímero têm despertado interesse no campo industrial por serem materiais oriundos de fontes renováveis e de baixo custo de obtenção. Para a indústria farmacêutica, o interesse de inserir tais materiais na cadeia de consumo justifica-se porque além desses atrativos, os biopolímeros possuem relativa biocompatibilidade e sofrem degradações hidrolíticas e enzimáticas pelo corpo tornando-os excelentes candidatos para uso terapêutico (Villanova, Oréfice, e Cunha, 2010).

Particularidades dos polímeros naturais para sistemas de liberação de fármaco tem sido utilizadas para alcançar efeitos terapêuticos em sítios específicos do corpo. A exemplo tem-se a pectina, polímero presente na parede celular de plantas, que é resistente às degradações enzimáticas gástricas e do intestino delgado, degradando-se no cólon por ação de enzimas produzidas pelas bactérias presentes neste (Villanova, Ayres, e Oréfice, 2015).

Como a proposta desse trabalho é a utilização de polímeros como quitosana e amido originado do mesocarpo de babaçu na elaboração de matrizes mucoadesivas para liberação de fármaco, os tópicos à seguir abordarão esses polímeros para uma melhor compreensão.

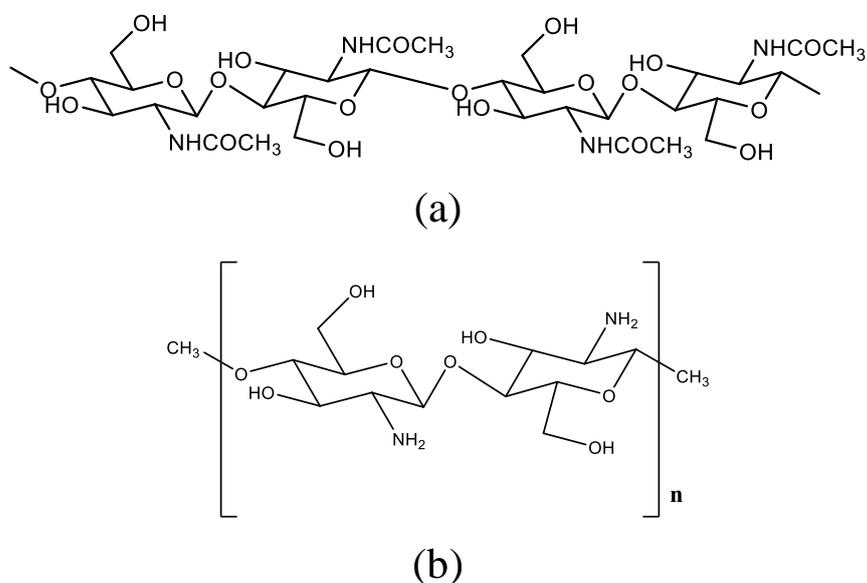
2.4 QUITOSANA

Quitosana é um polímero natural derivado da desacetilação da quitina em meio alcalino. Sua abundância na natureza deve-se aos estimados 10 bilhões de toneladas de quitina sintetizadas por ano, sendo os crustáceos a principal fonte (em percentual de peso seco), seguido por insetos, moluscos, protozoários e fungos (Mati-Baouche, *et al.* 2014). E apesar dessa quantidade disponível na natureza, apenas cerca de 1.500.000 toneladas são comercializadas anualmente (Pillai, Paul, e Sharma, 2009).

Quitina e quitosana, Figura 2.a e 2.b respectivamente, são polissacarídeos com estrutura linear compostas por duas unidades monoméricas N-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glicose (grupo N-acetilado) e 2-amino-2-desoxi-D-glicose (grupo N-desacetilado). Quitina possui menor solubilidade em meio ácido graças a menor quantidade de 2-amino-2-desoxi-D-glicose em sua estrutura ao passo em que quitosana apresenta solubilidade por apresentar menor quantidade de N-acetil-2-amino-2-desoxi-D-glicose (Anitha, *et al.* 2014). Ao solubilizar-se em meio ácido, quitosana assume carga positiva (NH_3^+) agregando compostos polianiônicos, podendo quelar íons de metais pesados (Pillai, Paul, e Sharma, 2009).

Fatores como pureza do produto, peso molecular, grau de desacetilação e sequência de grupos amino e acetoamino na estrutura influenciam diretamente nas propriedades físicas do biopolímero, mas indiscutivelmente o grau de desacetilação é o fator de maior repercussão na solubilidade e reatividade que ocorrem nas modificações químicas e biodegradabilidade do polímero (Mati-Baouche, *et al.* 2014).

Figura 2 – Fórmula estrutural plana da quitina (a) e quitosana (b).



Fonte: Elaborada pelo Autor (Software ChemDraw®/ChemOffice®12), 2017.

2.4.1 Aplicações Biomédicas da Quitosana

Entres os polímeros naturais, quitosana tem reconhecida diferenciação por apresentar versatilidade nas suas diversas aplicações, além da sua disponibilidade e baixo custo na obtenção o que a torna um polímero muito visado no campo biomédico e industrial (Anitha et al., 2014).

No largo espectro de aplicações biomédicas, quitosana destaca-se na liberação controlada de fármacos (Şenel, *et al.* 2000) e engenharia de tecidos (Anitha, *et al.* 2014). Alguns fatores favorecem suas aplicações nesse campo como a biocompatibilidade, a ação bactericida e baixa citotoxicidade. Além disso, o corpo humano produz enzimas como lisozimas, lipases, proteases, quitinases, collagenases que são capazes de degradar o polímero (Sarvaiya e Agrawal, 2015). Essa degradação resulta em oligômeros que estimulam macrófagos e a síntese de ácido hialurônico, além de fornecer meios para a reconstrução de componentes da matriz extracelular (Lins, 2011).

Por sua capacidade bioadesiva, quitosana tem sido utilizada como curativos e tem apresentado bom desempenho em tecidos moles e duros (Dash, *et al.* 2011). A adesão de quitosana às feridas decorre pela alta afinidade aos eritrócitos carregados negativamente na superfície da lesão. Outro fator relevante para o processo de regeneração tecidual está na ligação do polímero aos fibroblastos e favorecimento da proliferação de queratinócitos (Burkatovskaya, *et al.* 2006).

Na literatura, muitos trabalhos relatam o papel da quitosana como filmes mucoadesivos de liberação de fármacos devido à natureza policatiônica do polímero resultando interação eletrostática com o muco devido a sua natureza aniônica oriundas de glicoproteínas presentes neste (Mati-Baouche, *et al.* 2014; Kumar, Vimal, Kumar, 2016).

Şenel *et. al* (2000) associando a atividade antifúngica de quitosana, incorporou gluconato de clorexidina em hidrogel para aumentar o tempo de residência do fármaco na mucosa oral e obteve liberação do fármaco por um período de 3 horas.

Composições de quitosana com outros polímeros tem sido propostas para melhorar as características dos filmes tanto no que diz respeito à mucoadesão, resistência mecânica, como para otimizar o perfil de liberação (Mura, *et al.* 2010).

Na tabela 1 são apresentados alguns trabalhos de desenvolvimento de filmes mucoadesivos de quitosana associada a outros polímeros para liberação de fármacos de diversas classes além de vitamina.

Tabela 1 – Composições de filmes mucoadesivos contendo quitosana e fármacos.

FORMULAÇÃO	FÁRMACO	AUTOR
Quitosana e gelatina	Propranolol	Abruzzo <i>et al.</i> , 2012
Quitosana e HPMC	Ondansetron	Trastullo <i>et al.</i> , 2016
Quitosana e PVP K-90 e PVP k-70	Tramadol	Li <i>et al.</i> , 2017
Quitosana e silicato de alumínio e magnésio	Nicotina	Pongjanyakul <i>et al.</i> , 2013
Quitosana, KollicoatIR®	Ácido flufenâmico	Mura <i>et al.</i> , 2010
Quitosana e polivinil álcool	Vitamina B12	Mohamad <i>et al.</i> , 2017
Quitosana e carbopol/ quitosana e gelatina/ quitosana e goma arábica / quitosana e alginato	Nitrato de miconazol	Tejada <i>et al.</i> , 2017

Fonte: Autor (2017).

2.5 AMIDO

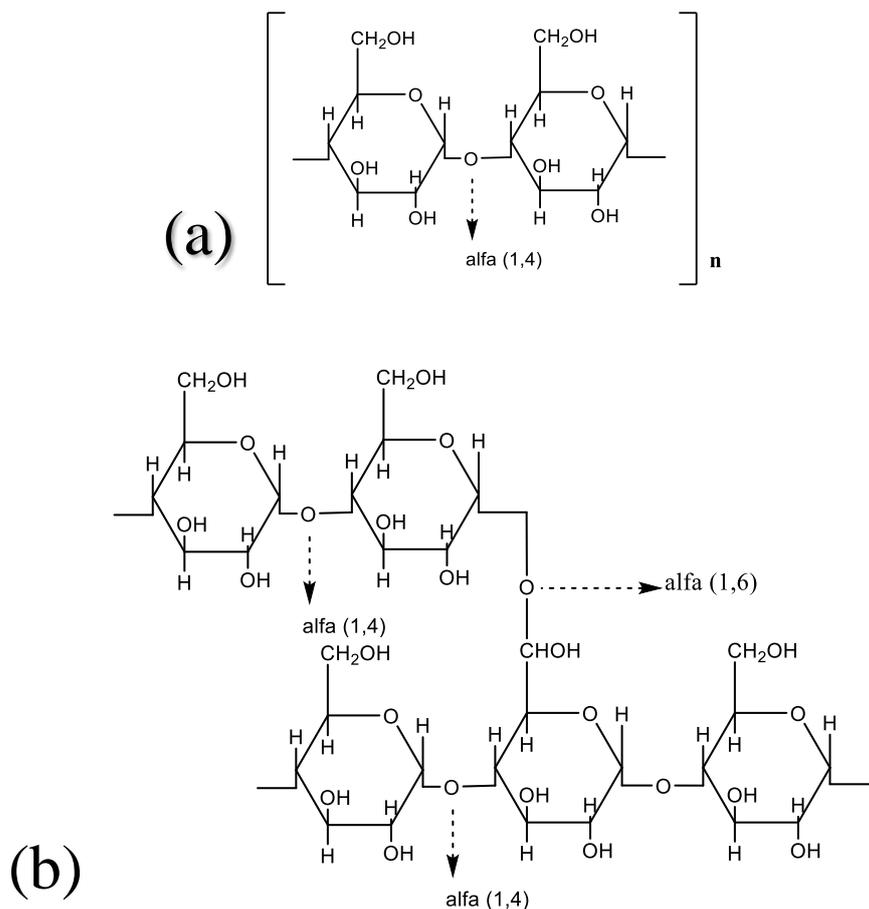
O amido é um polímero de reserva vegetal encontrado sob a forma de grânulos e é composto por dois polissacarídeos: amilose e amilopectina, Figura 3.

A amilose apresenta estrutura linear e as unidades de glicose estão ligadas por ligações glicosídicas do tipo α -(1,4). Sua molécula apresenta entre 200 até 20.000 unidades de glicose ligadas entre si, e possui peso molecular em cerca de 250.000 Da que pode variar

entre as espécies e até mesmo na mesma espécie botânica quando há variação no grau de maturação do grão(Denardin e Silva, 2009).

A amilopectina apresenta-se com estrutura ramificada com presença de cadeias laterais curtas com ligações glicosídicas do tipo α -(1,4) e α -(1,6). Destas ligações, cerca de 95% de ligações α - (1,4) compõem o polímero, tendo em sua massa molar cerca de 10^8 g/mol e em função do seu caráter ramificado, o polímero possui baixa viscosidade intrínseca. Isoladamente, é amilopectina é capaz de formar grãos como é observado em grãos mutantes desprovidos de amilose, o que demonstra o importante papel estrutural da amilopectina (Denardin e Silva, 2009; Kansou, *et al.* 2015).

Figura 3 - Fórmula estrutural plana da amilose (a) e amilopectina (b).



Fonte: Elaborada pelo Autor (Software ChemDraw®/ChemOffice®12), 2017.

A relação amilose e amilopectina varia de acordo com a fonte botânica, e essa variação afeta diretamente o comportamento físico-químico do amido conferindo diferentes características que definem a sua aplicação na indústria (Denardin e Silva, 2009). A amilose é responsável pela capacidade filmogênica, pois a mesma quando em solução aquosa, devido à sua linearidade de cadeia, posiciona-se paralelamente favorecendo a ligação de hidrogênio entre as hidroxilas das cadeias vizinhas criando um arranjo polimérico que resulta em filme (Mali, Grossmann, e Yamashita, 2010).

O amido tem se mostrado uma potencial fonte renovável para composição de formulações orais, mas algumas limitações mecânicas são observadas quando é proposto a produção de filmes compostos somente pelo polímero, pois estes apresentam-se rígidos e quebradiços o que os tornam inviáveis para a sua larga produção e aplicações bucais, havendo a necessidade de adição de outros polímeros e aditivos para adquirir bons resultados nesse parâmetro (Borges, *et al.* 2015).

Por possuir capacidade de desintegrar-se atua nos filmes mucoadesivos tanto para a desintegração da matriz que o contém, como para ajudar na dissolução do ativo. Existe disponível no mercado amido com potencializada capacidade desintegrante, onde o mesmo sofre modificações químicas através da esterificação de suas hidroxilas conhecido por amidoglicolato de sódio (Wren, *et al.* 2017).

2.6 MESOCARPO DE BABAÇU

O babaçu é fruto da palmeira pertencente à família Palmae (Arecacea) tribo Attaleeae da subfamília Cocosoidae. Encontra-se na tribo Attaleeae, os gêneros Attalea, Scheelea, Orbignya, Maximiliana e Markeya. Nos Estados onde há maior exploração

extrativista do babaçu (Goiás, Mato-Grosso, Maranhão, Piauí e Tocantins) há predominância das espécies, *Orbignya phalerata*, *Orbignya eichleri* e *Orbignya teixeirana* (Teixeira, 2008).

O fruto é composto por casca ou epicarpo, Figura 4.a, e uma porção intermediária (mesocarpo), Figura 4.b, situada entre a casca do fruto e o envoltório das amêndoas, Figura 4.c, também conhecido por endocarpo. O mesocarpo é composto por cerca de 65% a 85% de amido, 0,2 % de lipídio, 1,4 % de proteína e um considerado percentual de fibras 17,9% que podem variar com as condições da industrialização da farinha, com variação da espécie e com as condições climáticas (TACO, 2011).

Figura 4 – Corte longitudinal do coco babaçu.



Fonte: Autor (2017).

O mesocarpo de babaçu possui um elevado teor de fenóis (Maniglia, Tessaro, Lucas, & Tapia-Blácido, 2017), dos quais cerca de 56% são polifenóis distribuídos em 55% de ácidos fenólicos e 1% de flavonoides (Barroqueiro, *et al.* 2016).

A farinha do mesocarpo de babaçu é obtida através da maceração do mesocarpo, e apesar de seu potencial na biomassa na produção de etanol, a sua utilização ainda é muito

limitada tendo aplicações na alimentação de animais e de humanos. Contudo, o uso do mesocarpo de babaçu pela medicina popular tem sido utilizada para tratamento de constipação, obesidade, leucemias e tumores, gastrites e em cicatrização de feridas (Azevedo, *et al.* 2007; Souza, *et al.* 2011).

Estudos tem corroborado com o conhecimento popular comprovado a atividade cicatrizantes do mesocarpo de babaçu (Martins, *et al.* 2006), ações imunomodulatórias e antimicrobiana onde o polissacarídeo oriundo da *Orbignya* sp., em seu extrato etanólico, apresentou atividade contra cepas de grande preocupação mundial, os *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina - MRSA (Barroqueiro, *et al.* 2016).

Rennó *et al.* (2008) utilizou o extrato etanólico de epicarpo e mesocarpo de babaçu para investigar a viabilidade, morfologia e metabolismo de células leucêmicas e tumorais de culturas celulares. Através dessa investigação *in vitro*, os autores evidenciaram atividade citotóxica dessa mistura etanólica e sugeriram que algum constituinte presente no material solúvel em etanol apresentava atividade antitumoral.

Por constituir-se principalmente por amido, mesocarpo de babaçu apresenta também a capacidade de formar filmes como observado no trabalho de Maniglia *et al.* (2017) os autores produziram filmes do biopolímero pela técnica de *casting* a partir de amostras adquiridas por técnicas de isolamento do amido presente no mesocarpo com fins de obter filmes para fabricação de embalagens funcionais.

2.7 BLENDS POLIMÉRICAS E PLASTIFICANTES

As blends poliméricas representam a mistura de dois ou mais polímeros sem que ocorra alguma reação química entre esses. A facilidade e baixo custo na composição tem despertado o interesse nos diversos campos científico e essa mistura de polímeros tem sido

proposta para as formulações mucoadesivas pelo fato de melhorar as características físicas, químicas e mecânica do dos polímeros associados (Bartkowiak, *et al.* 2017).

Em se tratando de blendas compostas por amido e quitosana, tem sido reportado na literatura a fragilidade dos filmes formados pela junção destes dois polímeros em virtude da característica intrínseca do amido, em que a amilose e amilopectina se reorganizam durante o processo de secagem, tornado os filmes quebradiços, nesse sentido o uso de plastificantes são propostos para contornar esse fenômeno (Tuhin, *et al.* 2012).

Os plastificantes, segundo IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada), são substâncias que quando adicionadas aos materiais melhoram as sua flexibilidade e funcionalidade. Do ponto de vista mecânico, a adição dos plastificantes repercutem em redução da tensão de deformação, dureza, viscosidade e elevam a flexibilidade da cadeia polimérica (Dang e Yoksan, 2015).

Vários tipos de materiais podem atuar nos filmes como plastificantes como oligossacarídeos, lipídios e polióis, sendo este último o material mais utilizados para filmes compostos por polissacarídeos, pelo fato de suas moléculas se alojarem melhor entre as cadeias poliméricas reduzindo a interação entre os polímeros (Horn, 2012).

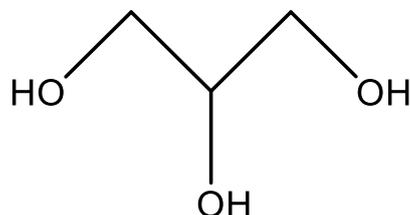
2.7.1 Glicerol

O glicerol é um dos plastificantes da classe dos polióis mais utilizado nas composições filmogênicas sendo amplamente utilizado em trabalhos na literatura. É um líquido viscoso, inodoro, incolor e o nome popularmente conhecido deve-se ao seu sabor adocicado, onde o termo grego “gliks” significa doce (Beatriz, Araújo, e Lima, 2011).

É um poliálcool que possui nos seus três carbonos ligações com hidroxilas Figura 5 que lhes conferem habilidades com miscibilidade em água e álcool, realizar ligações de

hidrogênio e elevar seu ponto de fusão e ebulição quando comparado à moléculas que possuem semelhante peso molecular (Castelló, 2009; He, McNutt, e Yang, 2017).

Figura 5- Fórmula estrutural plana do glicerol.



Fonte: Elaborada pelo Autor (Software ChemDraw®/ChemOffice®12), 2017.

Glicerol apresenta-se em seres vivos como peixes antárticos e em fluídos de invertebrados terrestres, mas a sua pronunciada produção deve-se principalmente pela geração de biodiesel. Na produção do biodiesel ocorre reação de óleo ou gordura com álcool afim de reduzir a viscosidade, conhecida por transesterificação onde são gerados ésteres metílicos ou etílicos de ácidos graxos e glicerol. Estima-se que para cada 3 mol de ésteres metílico ou etílico 1 mol de glicerol é gerado (Beatriz, Araújo, e Lima, 2011).

Com o advento de legislações que buscavam a inserção de biodiesel em pequenas quantidades para a redução de consumo de combustíveis fósseis, a produção de glicerol tornou-se maior do que a demanda de consumo, tornando um desafio para os pesquisadores para encontrar novas formas de aproveitamento deste resíduo do biodiesel (Alba e Petzhold, 2009).

Como plastificante, glicerol tem sido amplamente utilizado nas formulações mucoadesivas associado a diversos polímeros como quitosana (Russo et al., 2004), gelatina (Bonferoni, *et al.* 2004), galactose (Kaur, Singh, e Brar, 2014) e em diversas concentrações.

Mas, torna-se muito importante a escolha da concentração ideal de glicerol para filmes, principalmente aqueles compostos por amido, pois a plastificação desses filmes por

glicerol em concentrações de 20% influencia no volume de água nos filmes conforme a umidade relativa em que eles se encontram. Por exemplo, em condições que filmes com essa plastificação se apresentam em umidade relativa inferior à 60% os filmes compostos por amido apresentam baixo conteúdo de água, possivelmente por conta da competição entre água e glicerol por sítios do amido. E, em condições de umidade acima de 60% o conteúdo de água aumenta pela capacidade higroscópica do plastificante (Godbillot, *et al.* 2006).

Efeitos anti-plastificantes também são reportados quando o glicerol se apresenta em filmes de amido em cerca de 12% , onde ocorre uma forte atração entre o amido e glicerol causando uma espécie de reticulação do filme tornando-o rígido (Liu, *et al.* 2013).

2.8 TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO DE FILMES MUCOADESIVOS

Os filmes mucoadesivos antes de serem dispostos no mercado são submetidos à várias técnicas *in vitro* com fins de caracterização e avaliação do material. Nesse sentido, abordaremos algumas técnicas que foram utilizadas nesse trabalho.

2.8.1 Uniformidade de Massa e Espessura

Em geral nessa avaliação, as amostras são submetidas à pesagem em balança analítica, onde são utilizados filmes com áreas padronizadas, quando há uma variação muito elevada nesse parâmetro, o resultado sugere falha na distribuição de polímero e fármaco inviabilizando a sua aplicação (Abruzzo, *et al.* 2012).

A medida da espessura dos filmes são feitas com a utilização de micrômetros digital ou através de microscopia eletrônica de varredura. Tão importante quanto a uniformidade de massa, a uniformidade da espessura relaciona-se diretamente com a precisão

da dosagem como também influencia a adesão, além de causar desconforto na aplicação. Em geral, a espessura relatada na literatura situa-se entre 50 a 1000 μ m (Nair, *et al.* 2013).

2.8.2 pH de Superfície

Como apresentado na seção 2.2.8 , o pH influencia diretamente na adesão é percebido maior desempenho de alguns polímeros em pH baixo (Mansuri, *et al.* 2016). Mas, para aplicações bucais o pH não deve ser muito baixo por vir a causar irritações durante a aplicação da forma farmacêutica (Avachat, Gujar, e Wagh, 2013).

2.8.3 Ensaios Mecânicos

A estrutura molecular dos polímeros e os materiais que os compõem refletem no seu comportamento mecânico, assim os filmes poliméricos são classificados em termo de rigidez, fragilidade e tenacidade.

Para os filmes mucoadesivos os ensaios mecânicos fornecem informações da mobilidade de cadeia, como também para verificar a viabilidade de produção dos filmes, pois a obtenção de filmes quebradiços impedem a sua produção em larga escala e distribuição para o mercado, pois as formas farmacêuticas devem conter flexibilidade suficiente para serem submetidas a empacotamento e adequar-se à cavidade bucal (Borges, *et al.* 2015).

Nos ensaios mecânicos de tração, uma amostra de medidas padronizadas são colocadas entre garras de um equipamento que tem força e velocidade controladas onde uma das garras é fixa e a outra segue com um movimento axial em condições de temperatura e velocidade de deformação constante até a ruptura do filme.

Através de ensaios mecânicos também é possível avaliar a atuação de plastificantes e interações entre polímeros. Os ensaios geralmente seguem as orientações da

ASTM D-882-01 e os parâmetros mais utilizados são resistência à tração, percentual de alongação na ruptura e módulo de elasticidade (Xu, *et al.* 2005).

A resistência à tração é definida como a tração máxima suportada pelo filme no ensaio e o percentual de alongação na ruptura representa a capacidade do filme estender-se em resposta ao estresse sofrido durante o ensaio até a ruptura. O módulo de elasticidade ou módulo de Young representa a porção linear do gráfico tensão/deformação em que traduz a flexibilidade e rigidez do filme, pois filmes contendo elevado módulo de elasticidade possuem alta rigidez (Nair, *et al.* 2013).

2.8.4 Análises Térmicas

A utilização de análises térmicas para caracterização de plataformas mucoadesivas disponibiliza dados sobre o estado da molécula da droga inserida na matriz polimérica. Através de mudanças no comportamento térmico da amostra em picos endotérmicos ou exotérmicos, ou alargamentos da área do pico representa transição de fase, recristalização ou interação da droga com o filme (Canevarolo Jr., 2004).

As técnicas de análise térmica mais difundidas são Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Termogravimetria (TG) que através de programas de temperatura controlada as propriedades físicas dos filmes são medidas em função da temperatura.

Na análises de térmica por DSC pode-se obter resultados quantitativos de mudanças químicas e físicas das amostras, onde o processo ocorre com o fornecimento de energia à amostra e um material de referência o resultado é obtido pela diferença das energias fornecidas para amostra e material de referência (Canevarolo Jr, 2004).

Na termogravimetria, estágios de variação de massa são observados quando uma amostra é submetida ao aumento da temperatura como também tem valor preditivo da temperatura de decomposição do polímero (Horn, 2012).

2.8.5 Difração de Raios X

Da mesma forma que compostos inorgânicos, macromoléculas e polímeros podem formar cristais. A técnica de Difração de raios X utiliza o espalhamento da radiação X por estruturas organizadas permitindo estudos morfológicos determinando a sua estrutura cristalina e sua fração, bem como disponibiliza informações da forma física da molécula do fármaco inserido no filme (Nair, *et al.* 2013).

A técnica de difração de raios X tem sido utilizada para avaliar o padrão cristalográfico de blendas compostas por amido e quitosana onde pode-se verificar mudança no padrão cristalográfico devido a interações de grupamentos amina da quitosana com hidroxilas presentes no amido que impedem a reorganização estrutural dos polímeros após a mistura (Xu, *et al.* 2005).

2.8.6 Teste de Intumescimento

O teste de intumescimento revela a capacidade da matriz polimérica em absorver água do meio e desta forma, liberar o ativo inserido nesta. Através deste teste também é possível estabelecer características mucoadesivas, pois para que se estabeleça a adesão ao muco o polímero deve ter a capacidade de absorver água para que favoreça o entrelace de cadeias entre polímero e muco (Nair, *et al.* 2013).

2.8.7 Teste de Mucoadesão *ex-vivo*

A identificação de polímeros mucoadesivos é um importante passo para o estudo de pré-formulações e na literatura muitos métodos tem sido propostos para a investigação da capacidade mucoadesiva de polímeros, não havendo padronização ou tecnologia específica para esse fim (Carvalho, Chorilli, e Gremião, 2014).

Tem sido reportados métodos que avaliam a força do destacamento do material aderido à uma mucosa modelo, como também os que se baseiam na mudança do comportamento reológico de soluções mucoadesivas com mucina (Eouani, *et al.* 2001).

Outras investigações baseiam-se por imagem usando microscopia de força atômica, microscopia de fluorescência e microscopia confocal ou por escoamentos de líquidos (Carvalho, Chorilli, e Gremião, 2014)

O método utilizado por nosso estudo baseou-se na força de destacamento como descrito à seguir.

2.8.8 Métodos Baseados na Medida de Destacamento

A maioria desses testes baseiam-se na força requerida para romper a ancoragem do material investigado sob uma mucosa modelo. Para essa análise são utilizados equipamentos de texturas onde são registrados os picos de destacamento do material aderido à mucosa que representa a máxima força requerida para o destacamento do material (Furst, *et al.* 2015; Eouani, *et al.* 2001).

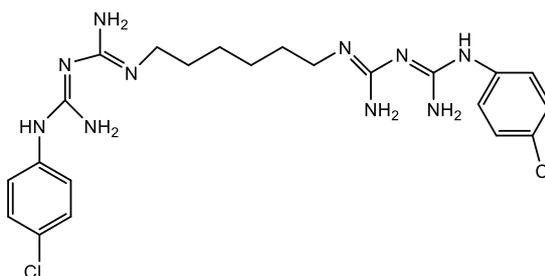
Para os testes *ex-vivo* tem-se utilizado mucosas de coelho, porco, ovelha, boi, etc. onde as mesmas são hidratadas por fluidos para simular as condições fisiológicas. O equipamento controla e registra a força de aplicação e destacamento do material (Villanova, Ayres, e Oréfice, 2015).

2.9 CLOREXIDINA

Clorexidina é um fármaco catiônico pertencente à classe das biguanidas, a sua molécula é composta por dois anéis clorofenólicos na extremidade, com ligações a grupamento biguanida em cada lado ligados centralmente por uma cadeia de hexametileno, Figura 6. Desde a década de 70 clorexidina tem sido utilizada como antisséptico por possuir características como baixa toxicidade, boa afinidade à pele e mucosas, e possuir amplo espectro de ação sem relatos na literatura de resistência contra bactérias, fungos e vírus (Yue, *et al.* 2004).

Os efeitos de clorexidina sob as bactérias depende de sua concentração, quando alta, o fármaco torna-se bactericida causando precipitações e extravasamento e de constituintes celulares. Em baixa concentração, torna-se bacteriostático (Zanatta e Rosing, 2007).

Figura 6 – Fórmula Estrutural plana da clorexidina.



Fonte: Elaborada pelo Autor (Software ChemDraw®/ChemOffice®12), 2017.

Os mecanismos envolvidos na destruição bacteriana ocorre em virtude do caráter catiônico da molécula de clorexidina que aderem à superfície do micro-organismo através de grupos fosfatos, lipopolissacarídeos e grupos carboxílicos das proteínas (Lins, 2011). Relata-se ainda o impedimento da adesão bacteriana à tecidos através de mudança de campo elétrico das células por conta da adsorção do fármaco a essa. Também já foi demonstrado a

interferência do antisséptico na membrana causando lise celular por conta do desequilíbrio osmótico (Teixeira, 2008).

A utilização do fármaco geralmente é em soluções com concentração 0,12%, mas sua utilização na cavidade bucal apresenta um breve tempo de residência, em virtude do fluxo salivar e renovação do muco (Şenel, *et al.* 2000). Nesse sentido, dispositivos para liberação de clorexidina tem sido proposta em diferentes matrizes e concentrações (Juliano, *et al.* 2004; Yue, *et al.* 2004).

3 CONCLUSÃO

A mucosa apresenta-se como uma excelente rota para administração de fármacos por via sistêmica ou tópica e a utilização de polímeros mucoadesivos representam um grande avanço para administração aumentando a eficácia terapêutica.

Entre os polímeros naturais, quitosana apresenta-se como um polímero de grande disponibilidade na natureza e é muito utilizado na literatura para ancoragem ao muco em virtude da sua carga e possui bom desempenho associado a outros polímeros, além de possuir boa biocompatibilidade.

O amido pode ser utilizado nas formulações mucoadesivas havendo a necessidade de associação a outros polímeros para conferir melhor desempenho.

O mesocarpo de babaçu por possuir majoritariamente amido em sua composição apresenta-se como um forte candidato para utilização nas plataformas mucoadesivas e a sua inserção nesse contexto agrega valor ao fruto que apresenta-se como alternativa de fonte renovável de amido para essa aplicação.

4 REFERÊNCIAS

- ✓ Abruzzo, A., Bigucci, F., Cerchiara, T., Cruciani, F., Vitali, B., e Luppi, B. (2012). Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydrate Polymers*, 87(1), 581–588.
- ✓ Alba, K. D. (2009). Uma alternativa para a glicerina oriunda da produção do biodiesel: preparo de polióis e aplicação em adesivos poliuretânicos. Dissertação de mestrado em Química Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
- ✓ Anitha, A., Sowmya, S., Kumar, P. T. S., Deepthi, S., Chennazhi, K. P., Ehrlich, H., ... Jayakumar, R. (2014). Chitin and chitosan in selected biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 39(9), 1644–1667.
- ✓ Avachat, A. M., Gujar, K. N., e Wagh, K. V. (2013). Development and evaluation of tamarind seed xyloglucan-based mucoadhesive buccal films of rizatriptan benzoate. *Carbohydrate Polymers*, 91(2), 537–542.
- ✓ Azevedo, A. P. S., Farias, J. C., Costa, G. C., Ferreira, S. C. P. P., Aragão-Filho, W. C., Sousa, P. R. A. A., ... Nascimento, F. R. F. F. (2007). Anti-thrombotic effect of chronic oral treatment with *Orbignya phalerata* Mart. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(1), 155–159.
- ✓ Barroqueiro, E. S. B., Prado, D. S., Barcellos, P. S., Silva, T. A., Pereira, W. S., Silva, L. A., ... Guerra, R. N. M. (2016). Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2–7.
- ✓ Bartkowiak, A., Rojewska, M., Biadasz, A., Lulek, J., e Prochaska, K. (2017). Surface properties and morphology of selected polymers and their blends designed to mucoadhesive dosage forms. *Reactive and Functional Polymers*, 118, 10–19.
- ✓ Beatriz, A., Araújo, Y. J. K. ., e Lima, D. P. de; (2011). Glicerol: um breve histórico e aplicação em sínteses estereosseletivas. *Química Nova*, 34(2), 306–319.
- ✓ Bonferoni, M. C., Chetoni, P., Giunchedi, P., Rossi, S., Ferrari, F., Burgalassi, S., e Caramella, C. (2004). Carrageenan-gelatin mucoadhesive systems for ion-exchange based ophthalmic delivery: in vitro and preliminary in vivo studies. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 57(3), 465–72.
- ✓ Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J. J., e Simões, S. (2015). Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 206, 1–19.

- ✓ Burkatovskaya, M., Tegos, G. P., Swietlik, E., Demidova, T. N., P Castano, A., e Hamblin, M. R. (2006). Use of chitosan bandage to prevent fatal infections developing from highly contaminated wounds in mice. *Biomaterials*, 27(22), 4157–4164.
- ✓ Canevarolo Jr, S. V. (2004). Técnicas de caracterização de polímeros. (S. V. C. Jr., Org.) (1ed ed). São Paulo: Artliber editora.
- ✓ Carreras, J. J., Canales, P., e Melero, A. (2016). Mucoadhesion of Polymeric Drug Delivery Systems : Polymeric Nanoparticles and its Interactions with the Intestinal Barrier. *JSM Nanotechnology e Nanomedicine*, 4, 1–5.
- ✓ Carvalho, F. C., Chorilli, M., e Gremião, M. P. D. (2014). Plataformas bio(muco)adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos propriedades, metodologias e aplicações. *Polímeros Ciência e Tecnologia*, 24(2), 203–213.
- ✓ Castelló, M. L. . (2009). Estudo da glicerina por Análises Térmicas. Dissertação de Mestrado em Ciências. Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- ✓ Dang, K. M., e Yoksan, R. (2015). Development of thermoplastic starch blown film by incorporating plasticized chitosan. *Carbohydrate Polymers*, 115, 575581.
- ✓ Dash, M., Chiellini, F., Ottenbrite, R. M., e Chiellini, E. (2011). Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 36(8), 981–1014.
- ✓ Denardin, C. C., e Silva, L. P. Da. (2009). Estrutura dos grânulos de amido e sua relação com propriedades físico-químicas. *Ciência Rural*, 39(3), 945–954.
- ✓ Dodou, D., Breedveld, P., e Wieringa, P. A. (2005). Mucoadhesives in the gastrointestinal tract: revisiting the literature for novel applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 60(1), 1–16.
- ✓ Duggan, S., Cummins, W., O’ Donovan, O., Hughes, H., e Owens, E. (2017). Thiolated polymers as mucoadhesive drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100, 64–78.
- ✓ Eouani, C., Piccerelle, P., Prinderre, P., Bourret, E., e Joachim, J. (2001). In-vitro comparative study of buccal mucoadhesive performance of different polymeric films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52(1), 45–55.
- ✓ Evans, E. W. (2017). Treating Scars on the Oral Mucosa. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 25(1), 89–97.

- ✓ Furst, T., Piette, M., Lechanteur, A., Evrard, B., e Piel, G. (2015). Mucoadhesive cellulosic derivative sponges as drug delivery system for vaginal application. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.*
- ✓ Godbillot, L., Dole, P., Joly, C., Roge, B., e Mathlouthi, M. (2006). Analysis of water binding in starch plasticized films. *Food Chemistry*, 96(3), 380–386.
- ✓ He, Q. (Sophia), McNutt, J., e Yang, J. (2017). Utilization of the residual glycerol from biodiesel production for renewable energy generation. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 71(December 2016), 63–76.
- ✓ Horn, M. M. (2012). *Blendas e filmes de quitosana/amido de milho: estudo da influência da adição de polióis, oxidação do amido e razão amilose/amilopectina nas suas propriedades.* Tese de Doutorado em Química. Instituto de Química de São Carlos.
- ✓ Huang, Y., Leobandung, W., Foss, A., e Peppas, N. A. (2000). Molecular aspects of muco- and bioadhesion:: Tethered structures and site-specific surfaces. *Journal of Controlled Release*, 65(1), 63–71.
- ✓ Kansou, K., Bulon, A., Grard, C., e Rolland-Sabat, A. (2015). Multivariate model to characterise relations between maize mutant starches and hydrolysis kinetics. *Carbohydrate Polymers*, 133, 497–506.
- ✓ Kaur, G., Singh, D., e Brar, V. (2014). Bioadhesive okra polymer based buccal patches as platform for controlled drug delivery. *International journal of biological macromolecules*, 70, 408–19.
- ✓ Kumar, A., Vimal, A., e Kumar, A. (2016). Why Chitosan? From properties to perspective of mucosal drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, 615–622.
- ✓ Lee, J. W., Park, J. H., e Robinson, J. R. (2000). Bioadhesive-Based Dosage Forms: The Next Generation. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 89(7), 850–866.
- ✓ Li, X.-Q., Ye, Z.-M., Wang, J.-B., Fan, C.-R., Pan, A.-W., Li, C., e Zhang, R.-B. (2017). Mucoadhesive buccal films of tramadol for effective pain management. *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)*, 67(3), 231–237.
- ✓ Lins, Carolina Emmanuelle Camargos (2011). *Estudo in vitro da liberação controlada de clorexidina incorporada em filme de quitosana, para potencial aplicação na cavidade oral*” Dissertação de mestrado em Engenharia Metalúrgica e de Minas. Universidade Federal de Minas Gerais.
- ✓ Liu, H., Adhikari, R., Guo, Q., e Adhikari, B. (2013). Preparation and characterization

- of glycerol plasticized (high-amylose) starch–chitosan films. *Journal of Food Engineering*, 116(2), 588–597.
- ✓ Mali, S., Grossmann, M. V. E., e Yamashita, F. (2010). Filmes de amido: Produção, propriedades e potencial de utilização. *Semina: Ciências Agrárias*, v.31, n.31, p. 137-156..
 - ✓ Maniglia, B. C., Tessaro, L., Lucas, A. A., e Tapia-Blácido, D. R. (2017). Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. *Food Hydrocolloids*, 70, 383–391.
 - ✓ Mansuri, S., Kesharwani, P., Jain, K., Jain, N. K., e Tekade, R. K. (2016). Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *Reactive and Functional Polymers*, 100, 151–172.
 - ✓ Martins, N. L. P., Malafaia, O., Ribas-Filho, J. M., Heibel, M., Baldez, R. N., Vasconcelos, P. R. L. De, ... Wallbach, T. Z. (2006). Healing process in cutaneous surgical wounds in rats under the influence of *Orbignya phalerata* aqueous extract. *Acta cirurgica brasileira/ Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia*, 21 Suppl 3(Suplemento 3), 66–75.
 - ✓ Mati-Baouche, N., Elchinger, P.-H., de Baynast, H., Pierre, G., Delattre, C., e Michaud, P. (2014). Chitosan as an adhesive. *European Polymer Journal*, 60,
 - ✓ Mohamad, S. A., Sarhan, H. A., Abdelkader, H., e Mansour, H. F. (2017). Vitamin B12–Loaded Buccoadhesive Films as a Noninvasive Supplement in Vitamin B12 Deficiency: In Vitro Evaluation and In Vivo Comparative Study With Intramuscular Injection. *Journal of Pharmaceutical Sciences*.
 - ✓ Moncada, D. M., Kammanadiminti, S. J., e Chadee, K. (2003). Mucin and Toll-like receptors in host defense against intestinal parasites. *Trends in Parasitology*, 19(7), 305–311.
 - ✓ Morales, J. O., e McConville, J. T. (2011). Manufacture and characterization of mucoadhesive buccal films. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 77(2), 187–99.
 - ✓ Mura, P., Corti, G., Cirri, M., Maestrelli, F., Mennini, N., e Bragagni, M. (2010). Development of mucoadhesive films for buccal administration of flufenamic acid: Effect of cyclodextrin complexation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 99(7), 3019–29.
 - ✓ Nair, A. B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B. E., e Alhaider, I. A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 166(1), 10–21.

- ✓ Oh, S., e Borrós, S. (2016). Mucoadhesion vs mucus permeability of thiolated chitosan polymers and their resulting nanoparticles using a quartz crystal microbalance with dissipation (QCM-D). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 147, 434–441.
- ✓ Pillai, C. K. S., Paul, W., e Sharma, C. P. (2009). Chitin and chitosan polymers: Chemistry, solubility and fiber formation. *Progress in Polymer Science*, 34(7), 641–678.
- ✓ Pongjanyakul, T., Khunawattanakul, W., Strachan, C. J., Gordon, K. C., Puttipipatkachorn, S., e Rades, T. (2013). Characterization of chitosan–magnesium aluminum silicate nanocomposite films for buccal delivery of nicotine. *International Journal of Biological Macromolecules*, 55, 24–31.
- ✓ Rennó, M. N., Barbosa, G. M., Zancan, P., Veiga, V. F., Alviano, C. S., Sola-Penna, M., ... Holandino, C. (2008). Crude ethanol extract from babassu (*Orbignya speciosa*): cytotoxicity on tumoral and non-tumoral cell lines. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 80(3), 467–476.
- ✓ Rossi, S., Sandri, G., e Caramella, C. M. (2005). Buccal drug delivery: A challenge already won? *Drug Discovery Today: Technologies*, 2(1), 59–65.
- ✓ Russo, E., Parodi, B., Caviglioli, G., Cafaggi, S., Bignardi, G., Milani, M., e Prini, M. (2004). Development, characterization and preliminary clinical evaluation of mucoadhesive vaginal gels containing chlorhexidine digluconate. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 14(6), 489–494.
- ✓ Salamat-Miller, N., Chittchang, M., e Johnston, T. P. (2005). The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(11), 1666–1691. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.003>
- ✓ Sarvaiya, J., e Agrawal, Y. K. (2015). Chitosan as a suitable nanocarrier material for anti-Alzheimer drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 72, 454–465.
- ✓ Sasada, I. N. V., Munerato, M. C., e Gregianni, L. J. (2013). Mucosite oral em crianças com câncer – revisão de literatura. *Rfo*, 18(3), 345–350.
- ✓ Şenel, S., İkinci, G., Kaş, S., Yousefi-Rad, A., Sargon, M. ., e Hıncal, A. . (2000). Chitosan films and hydrogels of chlorhexidine gluconate for oral mucosal delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 193(2), 197–203.
- ✓ Solomonidou, D., Cremer, K., Krumme, M., e Kreuter, J. (2001). Effect of carbomer concentration and degree of neutralization on the mucoadhesive properties of polymer films. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 12(11), 1191–1205.
- ✓ Souza, M. H. S. L., Monteiro, C. A., Figueredo, P. M. S., Nascimento, F. R. F., e

- Guerra, R. N. M. (2011). Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 1–5.
- ✓
- ✓ Sudhakar, Y., Kuotsu, K., e Bandyopadhyay, A. K. (2006). Buccal bioadhesive drug delivery— A promising option for orally less efficient drugs. *Journal of Controlled Release*, 114(1), 15–40.
- ✓ TACO. (2011). Tabela Brasileira de Composição de Alimentos. (B. EDITORA, Org.), Núcleo de Pesquisa em Alimentos-UNICAMP (4ed ed). CAMPINAS. Recuperado de http://www.unicamp.br/nepa/taco/contar/taco_4_edicao_ampliada_e_revisada.pdf?arquivo=taco_4-versao_ampliada_e_revisada.pdf
- ✓ Teixeira, K. I. R. (2008). Estudo das alterações da membrana celular de microrganismos por compostos de inclusão de clorexidina: beta-ciclodextrina em diferentes proporções molares usando Microscopia de Força Atômica e Microscopia Eletrônica de Varredura. Dissertação de Mestrado em Odontologia. Universidade Federal de Minas Gerais.
- ✓ Teixeira, M. A. (2008). Babassu—A new approach for an ancient Brazilian biomass. *Biomass and Bioenergy*, 32(9), 857–864.
- ✓ Tejada, G., Piccirilli, G. N., Sortino, M., Salomón, C. J., Lamas, M. C., e Leonardi, D. (2017). Formulation and in-vitro efficacy of antifungal mucoadhesive polymeric matrices for the delivery of miconazole nitrate. *Materials Science and Engineering: C*, 79, 140–150.
- ✓ Trastullo, R., Abruzzo, A., Saladini, B., Gallucci, M. C., Cerchiara, T., Luppi, B., e Bigucci, F. (2016). Design and evaluation of buccal films as paediatric dosage form for transmucosal delivery of ondansetron. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 105, 115–121.
- ✓ Tuhin, M. O., Rahman, N., Haque, M. E., Khan, R. A., Dafader, N. C., Islam, R., ... Tonny, W. (2012). Modification of mechanical and thermal property of chitosan-starch blend films. *Radiation Physics and Chemistry*.
- ✓ Varum, F. O., Basit, A. W., Sousa, J., e Veiga, F. (2008). Estudos de mucoadesão no trato gastrointestinal para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacéuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(4), 535–548.
- ✓ Villanova, J. C. O., Ayres, E., e Oréfice, R. L. (2015). Design, characterization and preliminary in vitro evaluation of a mucoadhesive polymer based on modified pectin and acrylic monomers with potential use as a pharmaceutical excipient. *Carbohydrate polymers*, 121, 372–81.

- ✓ Villanova, J. C. O., e Oréface, R. L. (2010). Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 20(1), 51–64.
- ✓ Wren, S. A. C., Alhusban, F., Barry, A. R., e Hughes, L. P. (2017). Mechanistic understanding of the link between Sodium Starch Glycolate properties and the performance of tablets made by wet granulation. *International Journal of Pharmaceutics*.
- ✓ Xu, Y. X., Kim, K. M., Hanna, M. A., e Nag, D. (2005). Chitosan–starch composite film: preparation and characterization. *Industrial Crops and Products*, 21(2), 185–192.
- ✓ Yan, J., Chen, X., Yu, S., e Zhou, H. (2017). Comparison of different in vitro mucoadhesion testing methods for hydrogels. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 40, 157–163.
- ✓ Yue, I. C., Poff, J., Cortés, M. E., Sinisterra, R. D., Faris, C. B., Hildgen, P., ... Shastri, V. P. (2004). A novel polymeric chlorhexidine delivery device for the treatment of periodontal disease. *Biomaterials*, 25(17), 3743–3750.
- ✓ Zanatta, F. B., e Rosing, C. K. (2007). Clorexidina : Mecanismos de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. *Scientific-A*, 1(2), 35–43.

**3 CAPÍTULO 2: AMIDO E MESOCARPO DE BABAÇU (OBIGNYA SP.) EM
COMPOSIÇÃO DE PLATAFORMAS MUCOADESIVAS PARA LIBERAÇÃO DE
FÁRMACOS: UMA PROSPECÇÃO.**

Artigo a ser submetido à revista: Matéria (Qualis B1 em Materiais)

AMIDO E MESOCARPO DE BABAÇU (*OBIGNYA SP.*) EM COMPOSIÇÃO DE PLATAFORMAS MUCOADESIVAS PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: UMA PROSPECÇÃO.

Ricardo de Araújo¹, Lívio Cesar Nunes^{1,2}, Lécia Maria da Silva Freire²

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – Universidade Federal do Piauí – UFPI, Teresina-PI, CEP 64049-550

²Laboratório de Inovação Tecnológica Empreendedorismo, Medicamentos e Correlatos – UFPI, Teresina-PI, CEP 64049-550

ricardo.biomedicopi@gmail.com

RESUMO

De origem natural ou sintética, os filmes mucoadesivos de uso bucal são essencialmente matrizes poliméricas complexas que podem ser usadas como plataforma de liberação de fármacos. Os polímeros naturais para aplicações farmacêuticas têm sido largamente utilizados por apresentarem como principais vantagens o baixo custo de obtenção e a biocompatibilidade. Por esta razão, o amido apresenta-se como um forte candidato para formulações e o seu uso em formulações orais mucoadesivas é apresentado em alguns estudos na forma modificada ou em associações com outros polímeros. O mesocarpo do coco babaçu tem sido proposto na literatura como excipiente farmacêutico por ser composto majoritariamente por amido. Por tanto o objetivo do presente estudo foi avaliar os depósitos de patentes, bem como os artigos publicados acerca dos filmes mucoadesivos orais que contenham amido e/ou mesocarpo de babaçu em sua composição a partir da consulta às principais bases de dados de depósitos de patentes e de artigos publicados. As buscas foram realizadas cruzando as palavras chaves em inglês, “STARCH”, “DRUG DELIVERY”, “MUCOADHESIVE”, “BUCCAL”, “ORBIGNYA” E “BABAÇU”, bem como seus correlatos em português, com as oito sinónimas mais utilizadas na literatura para filmes mucoadesivos. Os bancos de patentes utilizados foram EPO, WIPO, USPTO e INPI. Na pesquisa por artigos foram utilizados Scopus e PubMed. O resultado da busca utilizando as oito sinónimas para filmes mucoadesivos foram agrupados e submetidos a análise. Foram identificados depósitos de patentes de filmes que apresentavam amido em sua composição e a base WIPO foi a que apresentou maior número de depósitos (1306) nos quais houve a liderança dos EUA (551). Quanto a classificação, as classes com maior número de depósitos foram A61K e A61P. Não foi possível encontrar resultados com as palavras-chaves propostas para filmes mucoadesivos contendo mesocarpo de babaçu nas bases de patentes. Na busca por artigos, o amido apresentou-se em formulações mucoadesivas com ação desintegrante e adesiva. Não foram encontradas publicações baseadas em filmes mucoadesivos contendo mesocarpo de babaçu, mas foi evidenciado o seu potencial como antimicrobiano, analgésico, anti-inflamatório e imunomodulador além da capacidade de formar filmes. Apesar da ampla utilização do amido em plataformas mucoadesivas, fontes como o mesocarpo de babaçu ainda são fracamente exploradas em aplicações farmacêuticas. Assim, o uso de tal biopolímero é promissor uma vez que, além de ter utilidade para aplicação mucoadesiva, possui efeito cicatrizante e antimicrobiano, o que o torna um excipiente funcional contribuindo para o efeito terapêutico desejado.

Palavras-chave: filmes mucoadesivos. amido. mesocarpo de babaçu. prospecção tecnológica.

ABSTRACT

Oral mucoadhesive films, from natural or synthetic origin, are essentially complex polymer matrices that can be used as drug delivery platforms. Natural polymers for pharmaceutical applications have been widely used because present low obtaining cost and biocompatibility as their main advantages. For this reason, starch is a strong candidate for formulations and its use in oral mucoadhesive formulations is presented in some studies in the modified form or associated to other polymers. The babassu coconut mesocarp has been proposed in the literature as a pharmaceutical excipient because it is composed mostly by starch. The objective of the present study was to evaluate patent deposits as well as the articles published about oral mucoadhesive films containing starch and/or babassu mesocarp in their composition from the consultation of the main databases of patent and published articles. The search was carried out by crossing the key words in English, "STARCH", "DRUG DELIVERY", "MUCOADHESIVE", "BUCCAL", "ORBIGNYA" and "BABAÇU", as well as their correlates in Portuguese, with the eight synonyms most used in the literature for mucoadhesive films. The patent databases used were EPO, WIPO, USPTO and INPI. Scopus and PubMed were used in the article search. The search results using the eight synonyms for mucoadhesive films were grouped and submitted to analysis. Patent deposits of starch films were identified and the WIPO database was the one with the largest number of deposits (1306) in which the USA was the leader (551). As for classification, the classes with the highest number of deposits were A61K and A61P. It was not possible to find results with the proposed keywords for mucoadhesive films containing babassu mesocarp in the patent databases. In the search for articles, the starch presented in mucoadhesive formulations with disintegrating and adhesive action. No publications were found based on mucoadhesive films containing babassu mesocarp, but their potential as antimicrobial, analgesic, anti-inflammatory and immunomodulator was demonstrated, besides the ability to form films. Despite the widespread use of starch on mucoadhesive platforms, sources such as babassu mesocarp are still poorly exploited in pharmaceutical applications. Thus, the use of such biopolymer is promising since, besides being useful for mucoadhesive application, it has healing and antimicrobial effect, which makes it a functional excipient, contributing to the desired therapeutic effect.

Key words: mucoadhesive films. starch. babassu mesocarp. technological prospecting.

1. INTRODUÇÃO

A mucosa oral tem despertado o interesse da indústria farmacêutica por apresentar uma eficiente rota alternativa para administração de fármacos que, apesar da dimensão reduzida do tecido de revestimento, é o sítio que melhor disponibiliza fármaco sem a necessidade de procedimentos invasivos e desconfortáveis para o usuário, além de driblar os efeitos indesejáveis de degradação de enzimas do trato gastrointestinal sob o fármaco reduzindo a sua biodisponibilidade e a efetividade terapêutica (Rossi, Sandri, e Caramella, 2005).

De origem natural ou sintética, os filmes mucoadesivos são essencialmente matrizes poliméricas complexas que interagem com a superfície de mucosas através de um ou mais mecanismos, onde através dessa ancoragem do polímero ao muco, o ativo farmacêutico é liberado para alcançar um efeito local ou sistêmico pela difusão de um ou mais princípios ativos numa velocidade constante por um longo período podendo ser compostas de vários componentes (Mansuri, Kesharwani, Jain, Jain, e Tekade, 2016).

A escolha por essa forma farmacêutica, do ponto de vista de administração oral, refere-se a limitações em que o usuário apresenta na deglutição por traumas, patologias ou questões etárias, como observado em crianças e idosos (Abdel Jalil, Katzka, e Castell, 2015). E, além dessas vantagens, os filmes mucoadesivos bucais representam vantagens para indústria farmacêutica, haja vista que a apresentação de novas formas de administração de um fármaco já disponível no mercado amplia a sua capacidade de competição e a proteção de patente (Borges, Silva, Coelho, e Simões, 2015a).

Muitos polímeros são utilizados para a composição das formulações mucoadesivas bucais e o fator que pode favorecer a adesão ao muco depende de

características do polímeros, tais como a natureza química, hidrofiliabilidade, tamanho e flexibilidade de cadeias entre outros requisitos (Nair, *et al.* 2013).

Os polímeros naturais para aplicações farmacêuticas tem sido largamente utilizados por apresentarem como principais vantagens os aspectos econômicos e a biocompatibilidade. Por esta razão, o amido apresenta-se como um forte candidato para formulações e o seu uso para formulações orais tem sido proposto em alguns estudos apresentando-se por modificações ou associações com outros polímeros (Borges, *et al.* 2015a).

No meio norte brasileiro, o fruto babaçu (*Orbignya* sp.) desempenha um relevante papel no cenário socioeconômico principalmente por causa da atividade extrativista que possibilita o sustento de várias famílias e pela inclusão majoritária do público feminino nessa atividade conhecidas nos Estados do Piauí e Maranhão por “quebradeiras de coco” (Souza *et al.*, 2011).

O fruto babaçu é composto por casca (epicarpo) que compreende 13% do peso do fruto, uma parte intermediária equivalendo a 20% (mesocarpo), envoltório das amêndoas (endocarpo) com cerca de 60% do peso do fruto e amêndoas. E, todas as partes do fruto podem ser aproveitadas na sua totalidade (Ferreira, *et al.* 2006).

Trabalhos tem sido propostos a utilização do mesocarpo do babaçu como excipiente farmacêutico pois essa porção intermediária é composta principalmente por amido, cerca de 65% (Barros, 2011; Sá, 2013).

Neste contexto, o objetivo do presente estudo foi avaliar os depósitos de patentes, bem como os trabalhos publicados acerca da utilização de amido nas formulações mucoadesivas e se há a utilização do amido de babaçu nessas composições nas principais bases de dados de depósitos de patentes e de artigos publicados.

2. METODOLOGIA

Foram realizadas pesquisas no mês de maio de 2017, na opção avançada, com base nos pedidos de patentes dos bancos de dados: World Intellectual Property Organization (WIPO), European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademark Office (USPTO) e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI). Para a pesquisa de artigos publicados, os portais utilizados foram PUB MED e Scopus.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa buscaram parte das sinónimas que relacionam-se aos filmes mucoadesivos no idioma inglês a saber: THIN-FILM, ORAL FILM, WAFER, ORAL STRIP, ORAL THIN FILM, MUCOADHESIVE FILM, BUCCAL FILM e TRANSMUCOSAL FILM, onde os descritores compostos por mais de uma palavra foram colocados entre aspas conforme orientação da engenharia computacional de cada base de patentes. Todas as sinónimas dos filmes foram cruzadas com as palavras-chave: FILM, STARCH, DRUG DELIVERY, MUCOADHESIVE, BUCCAL, ORBIGNYA e BABAÇU no título e resumo dos documentos.

Para a busca no banco de dados nacional, utilizou-se a descrição padronizada contida no vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, via de Administração e embalagens de medicamentos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2011) onde descreve a forma farmacêutica como “Adesivo” e “Filme” e estas palavras foram relacionadas com as palavras-chaves utilizadas em português conforme descrição da busca nas bases internacionais.

A estratégia de busca seguiu associando isoladamente cada termo com as palavras-chaves acima descritas e anotando o resultado da busca isolada e, em seguida, o cruzamento simultâneo entre os termos com todas as palavras-chave adicionados o operador booleano “AND” e “OR” (para *Orbignya* e babaçu) sendo este o resultado final da busca.

Seguiu-se o mesmo protocolo para pesquisa de artigos, sendo utilizado na base PUBMED os descritores MeSH, e foi adotado como critério de exclusão para este estudo, as publicações de artigos de revisão e livros.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 FILMES MUCOADESIVOS E SUAS SINONÍMIAS

Devido ao local de administração, as denominações para os filmes mucoadesivos tem sido confundidas com os filmes de rápida desintegração oral, no entanto, a diferença está na composição e na rota de administração. Os filmes de rápida desintegração (*Orodispersible film* em inglês) possuem baixo peso molecular e, embora possuam algum caráter mucoadesivo, eles são projetados para que a absorção do fármaco seja realizada pelo trato gastrointestinal (Borges, *et al.* 2015a).

A Farmacopeia Europeia a fim de padronizar o entendimento e reduzir erros de interpretação, introduziu na monografia o capítulo “*Oromucosal preparations*” onde pode-se encontrar a seção em que se inclui filmes bucais mucoadesivos (Krampe, *et al.* 2016).

No Brasil, dois termos podem definir os filmes mucoadesivos segundo o “Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, via de Administração e embalagens de medicamentos” elaborado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2011): o vocábulo “adesivo” que é um sistema destinado a produzir um efeito sistêmico pela difusão do(s) princípio(s) ativo(s) numa velocidade constante, por um período de tempo prolongado; e “Filme” que possui a denominação de forma farmacêutica sólida que consiste de uma película fina e alongada, contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes.

Na Tabela 1 estão dispostas as expressões mais utilizadas na literatura para as plataformas mucoadesivas e os resultados da estratégia de busca do cruzamento entre as sinonímias de filmes mucoadesivos com a palavra “mucoadhesive” nas bases de dados internacionais onde é possível perceber a discrepância dos depósitos de patentes entre as bases conforme os termos são utilizados. Como é observado nos depósitos de patentes na base WIPO em que o termo “Thin-film” foi o mais citado nos documentos com 2510 depósitos e, para o termo “Transmucosal film”, 28 depósitos. Para as bases USPTO e EPO, o termo que obteve mais resultados foi a expressão “mucoadhesive film” (6 e 15 depósitos respectivamente).

Tabela 1 – Resultado da estratégia de busca por sinonímias de filmes para liberação de fármacos vs. termo mucoadesivo nos bancos de dados internacionais.

PALAVRAS-CHAVE	WIPO	USPTO	EPO
“THIN-FILM” AND MUCOADHESIVE	2510	0	0
“ORAL FILM” AND MUCOADHESIVE	908	2	0
WAFER AND MUCOADHESIVE	1933	2	4
“ORAL STRIP” AND MUCOADHESIVE	84	0	0
“ORAL THIN FILM” AND MUCOADHESIVE	45	0	0
“MUCOADHESIVE FILM” AND MUCOADHESIVE	425	6	15
“BUCCAL FILM”AND MUCOADHESIVE	113	0	0
“TRANSMUCOSAL FILM” AND MUCOADHESIVE	28	0	0

Fonte: Autor (2017).

3.2 FILMES MUCOADESIVOS COMPOSTOS POR MESOCARPO DE BABAÇU E DEPÓSITOS DE PATENTES

Apesar de algumas divergências na taxonomia, babaçu é largamente associado na literatura ao gênero *Orbignya*, onde *Orbignya phalerata* é o termo mais encontrado na literatura (Cavallari e Toledo, 2016) e optou-se a utilização do gênero como palavra-chave para aumentar a sensibilidade de detecção nas bases de dados.

As buscas baseadas nas palavras-chaves *Orbignya* e babaçu relacionadas a todos os termos dos filmes mucoadesivos e as demais palavras-chaves não obteve resultados tanto para as bases internacionais como para a base nacional, exceto para o cruzamento entre as palavras-chave *Orbignya* e “THIN-FILM” na base WIPO onde obteve-se resultado de 21 depósitos relacionados à área cosmética, dos quais 20 registros de patentes referiam-se à métodos depilatórios, a exemplo do depósito **WO/2012/148741**, onde elencava-se a utilização de óleos de diferentes fontes naturais, dentre os quais o óleo do babaçu, para fins de proteção da pele frente ao efeito irritante do tioglicolato usado durante o processo depilatório.

A capacidade de formar filmes tendo o mesocarpo de babaçu como matéria prima tem sido proposta e os resultados são promissores pelo fato do biopolímero apresentar alto potencial antioxidante, boas características mecânicas, além de bom intumescimento que pode favorecer a liberação de fármacos inseridos nas matrizes compostas por esse polímero (Maniglia, Tessaro, Lucas, e Tapia-Blácido, 2017). Apesar disso, há uma ausência de depósitos de patentes para filmes mucoadesivos contendo mesocarpo de babaçu, o que sugere uma boa oportunidade de sua utilização para esse propósito.

Na base INPI, o termo babaçu isoladamente apresentou-se em 79 depósitos de patentes, dos quais poucos pedidos relacionam-se à área farmacêutica (9 depósitos). No pedido de número **BR 10 2013 029243 5** a invenção propõe-se a fabricação de cápsulas à base

de óleo para proteção da microcirculação e como fonte energética para atletas de alto desempenho e, no pedido, **PI 1105801-3**, utiliza o mesmo óleo como modulador do sistema imune.

Ainda na base nacional, o uso do mesocarpo do babaçu aparece na área cosmética através do registro **BR 11 2014 004854 1**, no qual é utilizado em composições de maquiagem de pele, onde os inventores relatam que o produto propicia uma cobertura integral da pele, reduz o brilho excessivo, e apresenta boa adesão. O pedido de patente **BR 10 2013 005341 4** protege a invenção de extração seca padronizada de mesocarpo de babaçu com atividade imunomodulatória.

Essa prospecção evidenciou ainda que o coco babaçu ainda apresenta poucos depósitos de patentes face às grandes propriedades que o mesmo possui. E, não obstante ao seu potencial, o valor pago para a extração do fruto às cooperativas alcançam valores inferiores daqueles estimados pela Companhia Nacional de Abastecimento - CONAB, havendo a necessidade do Governo Federal em subsidiar sua extração através de programas para produtos da sociobiodiversidade, a fim de compensar os prejuízos sofridos por sua desvalorização. E, entre todos os produtos assegurados por esse programa, babaçu é o produto que tem maior subvenção do governo (Brasil, 2016).

3.3 FILMES MUCOADESIVOS CONTENDO AMIDO

Na estratégia de busca, onde procurou-se associar os termos relacionados a filmes mucoadesivos com todas às palavras-chaves simultaneamente, excetuando as palavras-chave “*Orbignya*” e “*babaçu*”, observou-se que apenas a WIPO apresentou resultados entre as bases de patentes pesquisadas. A somatória dos resultados de todos os termos resultou em 1306 documentos (Tabela 2).

Tabela 2 – Busca de patentes nas bases Internacionais e Nacional.

A = Film, B = Starch, C = Drug delivery, D = Mucoadhesive e E = Buccal.

	A	B	C	D	E	WIPO	EPO	USPTO	INPI
“THIN-FILM”	x	x	x	x	x	628	0	0	-
“WAFER”	x	x	x	x	x	342	0	0	-
“MUCOADHESIVE	x	x	x	x	x	109	0	0	-
“ ^{FILM} ORAL FILM”	x	x	x	x	x	100	0	0	-
“BUCCAL FILM”	x	x	x	x	x	67	0	0	-
“ORAL STRIP”	x	x	x	x	x	22	0	0	-
“TRANSMUCOSAL	x	x	x	x	x	22	0	0	-
“ ^{FILM} ORAL THIN-	x	x	x	x	x	16	0	0	-
“ ^{FILM} FILME”	x	x	x	x	x	-	-	-	0
“ADESIVO”	x	x	x	x	x	-	-	-	0

Fonte: Autor (2017).

O amido de fontes botânicas como batata, milho e cereais desempenha variado papel nas formulações farmacêuticas atuando como diluentes insolúveis devido às suas propriedades desagregantes, adsorventes e aglutinantes, além de possuir baixo custo (Soares, L. A. L., e Petrovick, 1999).

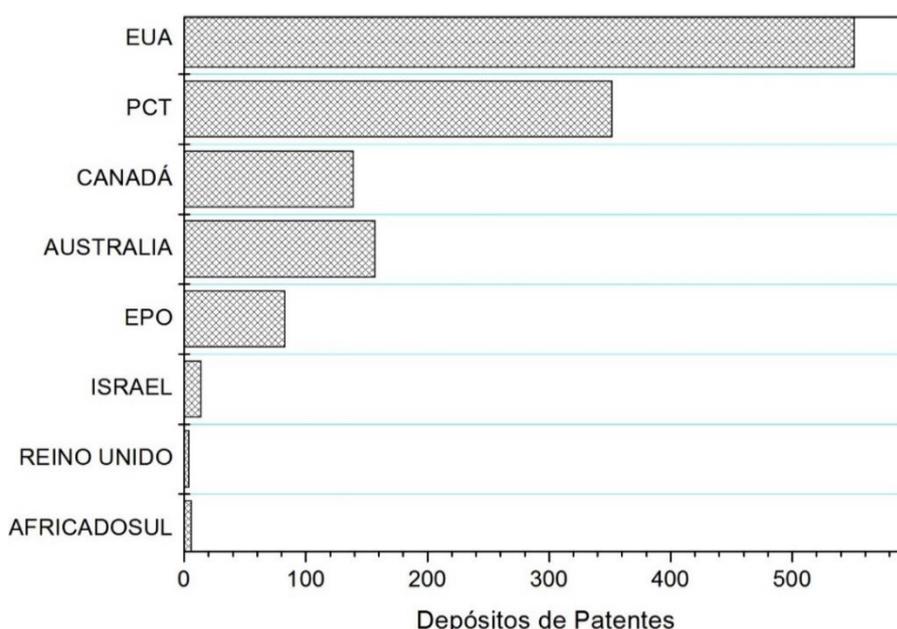
Nesse sentido, observa-se a versatilidade de emprego do polímero nas formulações mucoadesivas como observado nos depósitos **EP3072507** e **US20170071871** que faz uso do biopolímero como diluente e faz como revestimento e retentor de ativos por atrações iônicas na elaboração de filmes de rápida dissolução, respectivamente.

Como os resultados das buscas pelos termos propostos foram apresentados apenas na base de dados WIPO, nos deteremos a analisar o consolidado dos termos relacionados aos filmes mucoadesivos e os aspectos que envolvem a proteção intelectual apenas por essa base.

3.4 DISTRIBUIÇÃO DOS DEPÓSITOS DE PATENTES POR PAÍSES.

Na análise de distribuição de patentes por países, Figura 1, observou-se uma expressiva liderança dos Estados Unidos, alcançando a marca de 551 depósitos (42,32%) dos 1306 depósitos realizados na WIPO, seguido da Austrália e Canadá com 12,07% e 10,67% respectivamente. Foi observado também um número considerável de patentes depositadas via tratado de cooperação de patentes ou PCT (do inglês *Patent Cooperation Treaty*), cerca de 27,03% de todos os depósitos. O depósito via PCT tem a vantagem de simplificar e reduzir os custos iniciais dos pedidos de proteção nos países membros, tendo o alcance de proteção das invenções em 152 países do mundo (WIPO, 2017).

Figura 1 – Distribuição dos depósitos de patentes por países..



Fonte: Autor (2017).

Indiscutivelmente, países que investem em pesquisa e desenvolvimento (P&D) apresentam vantagens no mercado em relação aos demais, como é o caso dos Estados Unidos da América onde os investimentos são mais pronunciados, apesar de ainda serem considerados modestos no que se refere aos investimentos na área de inovações farmacêuticas por parte das grandes empresas quando comparado aos gastos que a mesma investe em marketing e administração. Os investimentos na produção de novos medicamentos naquele país segue principalmente por parte da administração pública que injetam parte da arrecadação dos contribuintes em pesquisas realizadas nas instituições acadêmicas e pequenas empresas de biotecnologia (Vasconcellos, 2008).

O processo de inovação segue por duas vias onde, em uma busca-se o conhecimento com o principal objetivo de atender as necessidades e exigências do mercado e, em outra, empresas detentoras de novas tecnologias obtidas em centros de pesquisas e/ou universidades lançam novos produtos que estabelecem tendências de mercado (Calmanovici, 2011). Desta forma, as formulações mucoadesivas tem sido propostas e ganhado a predileção do público em geral, por apresentarem características relacionadas à fácil administração e por ser indolor, uma vez que estima-se que cerca de 28% da população apresenta algum tipo de limitação para deglutir o que torna o produto com fácil aceitação para a cadeia de consumo. Além disso para as companhias farmacêuticas, a produção de tais formas farmacêuticas são de baixo custo, o que justifica os alcançados 52% de todo o mercado de sistemas de liberação de drogas (Borges, Silva, Coelho, e Simões, 2015b).

3.5 DISTRIBUIÇÃO DOS DEPÓSITOS DE PATENTES POR ANO

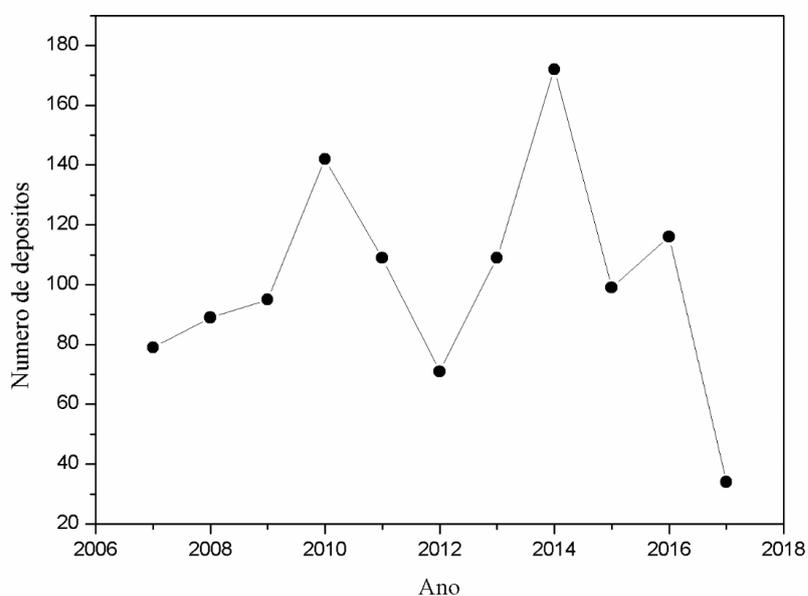
A Figura 2 apresenta a movimentação de depósitos de patentes nos últimos 10 anos na qual nota-se o aumento gradual de 2007 a 2011 seguido de um declínio nos

depósitos em 2012. Percebe-se ainda dois aumentos significativos no número de depósitos nos anos de 2010 e 2014 (142 e 174 depósitos respectivamente).

Observa-se ainda que os depósitos nos anos 2007, 2008 e 2009, Figura 2, foram menores quando comparados ao ano de 2010. É interessante ressaltar que entre os anos de 2008 e 2009 ocorreu uma grave crise financeira mundial, que teve início com a crise imobiliária nos Estados Unidos e repercutiu nos demais países resultando em recessão (Aizenman e Jinjarak, 2014). E, apesar das adversidades encontradas nos anos que antecederam o ano de 2010, a elevação de depósitos nesse período sinaliza o contínuo processo inovador na produção face ao ambiente competitivo entre as nações que buscam através do patenteamento elevar o seu desenvolvimento socioeconômico (Calmanovici, 2011).

Outro dado importante diz respeito ao impacto no mercado que as inovações no campo farmacêutico tendem a causar por estarem diretamente ligadas à vida e ao bem-estar. Apesar dos riscos envolvidos nesse seguimento, a indústria farmacêutica apresentou-se na década passada entre as empresas mais rentáveis (Calmanovici, 2011).

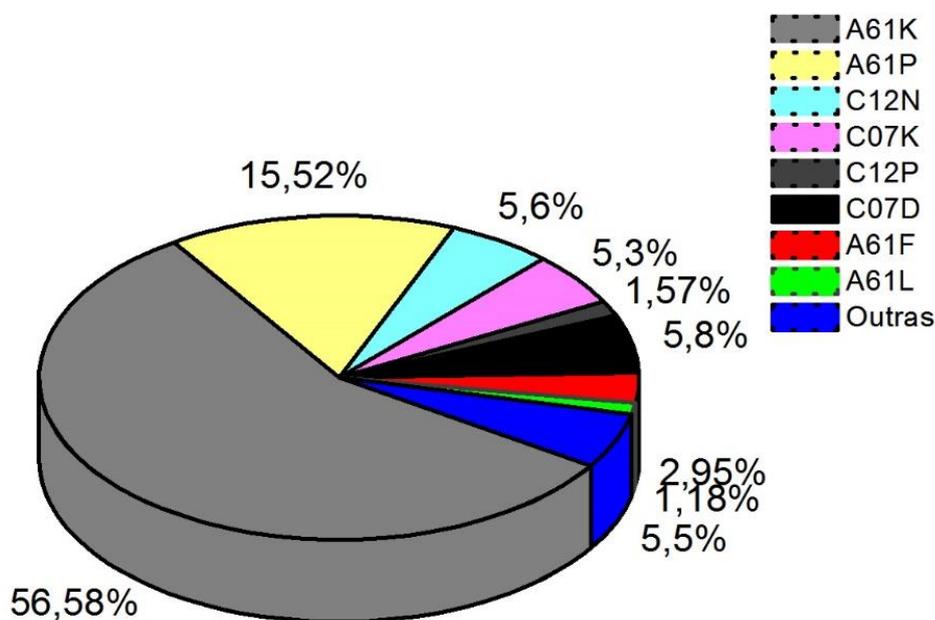
Figura 2 – Distribuição dos depósitos de patentes por ano.



3.6 DEPÓSITOS DE PATENTES POR CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL

Por sua versatilidade, o amido ganha grande destaque para elaboração de materiais principalmente na área farmacêutica (Villanova e Oréfice, 2010), fato esse observado na divisão dos depósitos quanto à classificação (Figura 3). Percebe-se que a classe A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas) apresentou maior número de depósitos (1152) seguida de 326 depósitos na classe A61P (atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais).

Figura 3 – Distribuição de depósitos de patentes segundo Classificação Internacional.



Legenda: **A61K** - preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas ; **A61P**- atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais; **C12N** - micro-organismos ou enzimas; suas composições; **C07K**= peptídeos; **C12P** processos de fermentação ou processos que utilizem enzimas para sintetizar uma composição ou composto químico desejado ou para separar isômeros ópticos de uma mistura racêmica ; **C07D**- compostos heterocíclicos; **A61F**- filtros implantáveis nos vasos sanguíneos; próteses; dispositivos que promovem desobstrução ou previnem colapso de estruturas tubulares do corpo; **A61L** métodos ou aparelhos para esterilizar materiais ou objetos em geral; desinfecção, esterilização ou desodorização do ar; aspectos químicos de ataduras, curativos, almofadas absorventes ou artigos cirúrgicos; materiais para ataduras, curativos, almofadas absorventes ou artigos cirúrgicos.

Fonte: Autor (2017).

Os desafios para elaboração de adesivos como plataforma de liberação de fármacos partem desde a seleção do polímero usado, capacidade de adesão à mucosa até métodos de caracterização e produção. Entre os polímeros que mais tem sido patenteados estão os polissacarídeos como amido, celulose e seus derivados (Perioli, *et al.* 2004; Borges, *et al.* 2015b).

Nos depósitos de patentes por classificação, a classe que representa peptídeos (C07K) atingiu 108 depósitos. O uso de peptídeos no campo farmacológico é de grande interesse devido as suas características peculiares, como apresentar alta especificidade a receptores e mimetizar mecanismos fisiológicos o que favorece bons índices terapêuticos. No entanto, os peptídeos apresentam limitações quanto a sua biodisponibilidade uma vez que sofrem com ações enzimáticas no trato gastrointestinal e o uso de filmes mucoadesivos podem resolver tal limitação. Trabalhos promissores vem sendo desenvolvidos no campo dos adesivos de uso bucal para liberação de peptídeos (Castro, *et al.* 2015).

3.7 PUBLICAÇÕES DE ARTIGOS

A busca realizada na associação de todas as palavras-chaves, incluindo *Orbignya* ou babaçu, associadas aos oito termos relacionados a filmes mucoadesivos no banco de dados PubMed e Scopus não apresentaram resultados.

Na base PubMed a busca por termos isolados apresentaram 41 resultados para *Orbignya* e 12 publicações para o termo *babaçu*. Destes resultados, para o campo farmacêutico, apenas 12 artigos tratavam das propriedades do babaçu, entre elas a atividade antimicrobiana do extrato etanólico do mesocarpo de babaçu contra cepas bacterianas, incluindo os *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (Barroqueiro, *et al.* 2016), as

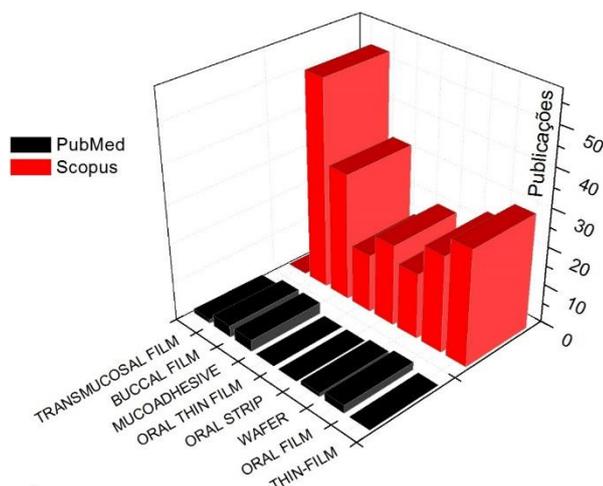
atividades curativas para injúrias intestinais (Scheibe *et al.*, 2016), atividade antineoplásica (Rennó *et al.*, 2008) e imunomodulação (Nascimento *et al.*, 2006).

Para as publicações relacionadas ao mesocarpo de babaçu na base Scopus, 69 publicações foram encontradas das quais 13 estão relacionadas ao campo farmacêutico entre eles, o uso do biopolímero no processo de cicatrização de feridas cutâneas em ratos onde os autores alcançaram resultados significativos na aplicação tópica do mesocarpo em solução aquosa sob as incisões (Amorim, *et al.* 2006).

Outro trabalho também relacionado à cicatrização utilizou extrato do mesocarpo de babaçu para a cicatrização de feridas gástricas também de roedores, em que os animais foram submetidos a incisão cirúrgica e o extrato do mesocarpo foi aplicado peritonealmente obtendo sucesso no processo de cicatrização, resultado da ação analgésica e anti-inflamatória do mesocarpo de babaçu na dose de 50 mg/kg em extrato clorofórmico (Batista, *et al.* 2006).

Para os resultados obtidos do cruzamento das palavras-chaves e todos os termos referentes à filmes mucoadesivos contendo amido em sua formulação, sem as palavras-chave “Orbignya” e “babaçu”, obteve-se um total de 10 resultados na base PubMed e 195 resultados na base Scopus, conforme apresentado na Figura 4.

Figura 4 – Publicações de artigos de Filmes mucoadesivos contendo amido nas bases PubMed e Scopus



Nesses trabalhos, o amido apresenta-se modificado atuando como desintegrante nas formulações como reportado por Rao *et al.* (2011), os quais desenvolveram filmes para liberação de fármacos pouco solúveis como a Fenilefrina, a partir do amido glicolato de sódio, uma forma modificada do amido resultante da esterificação de seus grupos hidroxilas. Em outros estudos, o amido modificado foi utilizado como polímero mucoadesivo como evidenciado por Okonogi *et al.* (2014) onde os autores utilizaram o arroz como fonte de amido e o modificaram quimicamente com a utilização de hidróxido de sódio, etanol e ácido monocloroacético para formar filmes mucoadesivos e conseguiram bons resultados de adesão.

4. CONCLUSÃO

A busca pelas sinonímias dos filmes mucoadesivos nas bases de dados internacionais evidenciou variação nos resultados nas bases de patentes. A expressão “thin-film” foi o termo mais utilizado entre todos os outros termos e a base WIPO apresentou maior resultado nos depósitos de filmes que contemplavam amido em sua composição. O amido apresentou-se nas invenções como tecido de revestimento de formulações, desintegrante e como polímero bioadesivo.

Entre os depósitos por países, os Estados Unidos foi o país que mais depositou patentes acerca do tema, não sendo encontrado na busca em banco de dados nacional registros de filmes mucoadesivos composto por mesocarpo de babaçu.

Nas bases de publicação de artigos também não foram encontradas publicações que reportavam a presença de mesocarpo de babaçu em filmes mucoadesivos, mas foi possível identificar artigos que descreviam as atividades antimicrobiana, cicatrizante e antioxidante do biopolímero, além de sua capacidade de formar filmes.

Diante desses dados, pode-se inferir que o mesocarpo de babaçu pode apresentar-se como uma fonte sustentável de amido, com várias propriedades que podem contribuir com a funcionalidade de plataformas mucoadesivas.

5. REFERÊNCIAS

- ✓ Abdel Jalil, A. A., Katzka, D. A., e Castell, D. O. (2015). Approach to the Patient with Dysphagia. *The American journal of medicine*, 128(10), 1138.e17-23.
- ✓ Ab, Duocort Pharma;(2005). *Pharmaceutical Compositions for Glucocorticoid Replacement Therapy*. EP177978646
- ✓ Aizenman, J., e Jinjarak, Y. (2014). Journal of International Money Real estate valuation , current account and credit growth patterns , before and after the 2008 e 9. *Journal of International Money and Finance*, 48(December 2013), 249–270.
- ✓ Amorim, E., Matias, J. E., Coelho, J. C., Campos, A. C., H.J., S. J., J.R., T., ... L.M., F. (2006). Topic use of aqueous extract of *Orbignya phalerata* (babassu) in rats: analysis of its healing effect. *Acta cirúrgica brasileira/ Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia*, 21 Suppl 2(Suplemento 2), 67–76.
- ✓ Andreo, L. G.; Alcione Del Rey; Castriotto, C.F.S. ; Ferreira, e Bigler,D., Siemsen. (2016). *Composição Cosmética Destinada à Maquiagem da Pele, Produto Cosmético E Uso Cosmético De Polissacarídeos De Babaçu*.BR1120140048541
- ✓ Barbosa, M. C. L. .(2013). *Composição de Solução Oleosa e Composições Farmacêuticas na Forma de Cápsula Contendo Óleo do Coco do Babaçu como Fator de Proteção da Microcirculação e como Fonte Enérgetica Segura para Atletas de alto desempenho ou populações em estado de insegurança alimentar*.BR1020130292435.
- ✓ Barroqueiro, E. S. B., Prado, D. S., Barcellos, P. S., Silva, T. A., Pereira, W. S., Silva, L. A., ... Guerra, R. N. M. (2016). Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2–7.
- ✓ Barros, I. C. (2011). *Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico : pó de mesocarpo de babaçu (Orbignya phalerata Mart .) .. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas*. Universidade Federal do Piauí, 2011.
- ✓ Batista, C. P., Torres, O. J. M., Matias, J. E. F., Moreira, A. T. R., Colman, D., Lima, J. H. F. de, ... Freitas, A. C. T. de. (2006). Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cirurgica Brasileira*, 21(Suplemento 3), 26–32.
- ✓ Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J. J., e Simões, S. (2015a). Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 206, 1–19.

- ✓ Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J., e Simões, S. (2015b). Oral films: Current status and future perspectives II-Intellectual property, technologies and market needs. *Journal of Controlled Release*, 206, 108–121.
- ✓ BRASIL. (2016). Conjuntura mensal da amêndoa do babaçu. Recuperado de http://www.conab.gov.br/OlalaCMS/uploads/arquivos/16_11_10_19_10_49_conjuntura_babacu_outubro_2016.pdf
- ✓ Calmanovici, C. E. (2011). A inovação, a competitividade e a projeção mundial das empresas brasileiras. *Revista USP*, (89), 190.
- ✓ Castro, P. M., Fonte, P., Sousa, F., Madureira, A. R., Sarmento, B., e Pintado, M. E. (2015). Oral films as breakthrough tools for oral delivery of proteins/peptides. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 211, 63–73.
- ✓ Cavallari, M. M., e Toledo, M. M. (2016). What is the name of the babassu? A note on the confusing use of scientific names for this important palm tree. *Rodriguésia*, 67(2), 533–538.
- ✓ Ferreira, E. D. C., Matias, J. E. F., Campos, A. C. L., Filho, R. T., Rocha, C. D. A., Rufino, J., ... Filho, S. (2006). Análise da cicatrização da bexiga com o uso do extrato aquoso da *Orbignya phalerata* (babaçu). *Estudo controlado em ratos*, 21(Suplemento 3), 33–39.
- ✓ Krampe, R., Visser, J. C., Frijlink, H. W., Breitskreutz, J., Woerdenbag, H. J., e Preis, M. (2016). Oromucosal film preparations: points to consider for patient centricity and manufacturing processes. *Expert opinion on drug delivery*, 13(4).
- ✓ Maniglia, B. C., Tessaro, L., Lucas, A. A., e Tapia-Blácido, D. R. (2017). Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. *Food Hydrocolloids*, 70, 383–391.
- ✓ Mansuri, S., Kesharwani, P., Jain, K., Jain, N. K., e Tekade, R. K. (2016). Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *Reactive and Functional Polymers*, 100, 151–172.
- ✓ Nair, A. B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B. E., e Alhaider, I. A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 166(1), 10–21.
- ✓ Nascimento, F. R. F. F., Barroqueiro, E. S. B. B., Azevedo, A. P. S., Lopes, A. S., Ferreira, S. C. P. P., Silva, L. A., ... Guerra, R. N. M. M. (2006). Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart. *Journal of Ethnopharmacology*, 103(1), 53–58.
- ✓ Okonogi, S., Khongkhunthian, S., e Jaturasitha, S. (2014). Development of mucoadhesive buccal films from rice for pharmaceutical delivery systems. *Drug Discoveries e Therapeutics*, 8(6), 262–267.

- ✓ Perioli, L., Ambrogi, V., Angelici, F., Ricci, M., Giovagnoli, S., Capucella, M., e Rossi, C. (2004). Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 99(1), 73–82.
- ✓ Rao, S., Peddie, F. ;, Evans, A. M. ., e Song, Y. (2011). Particle size reduction to the nanometer range: a promising approach to improve buccal absorption of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 1245–1251.
- ✓ Rennó, M. N., Barbosa, G. M., Zancan, P., Veiga, V. F., Alviano, C. S., Sola-Penna, M., ... Holandino, C. (2008). Crude ethanol extract from babassu (*Orbignya speciosa*): cytotoxicity on tumoral and non-tumoral cell lines. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 80(3), 467–476.
- ✓ Rossi, S., Sandri, G., e Caramella, C. M. (2005). Buccal drug delivery: A challenge already won? *Drug Discovery Today: Technologies*, 2(1), 59–65.
- ✓ Sá, L. L. F. (2013). Desenvolvimento de comprimidos mucosadesivos de pilocarpina contendo quitosana. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. universidade federal do piauÍ.
- ✓ Scheibe, C. L., Ribas-Filho, J. M., Czczko, N. G., Malafaia, O., Barboza, L. E. D., Ribas, F. M., ... Scapini, J. G. S. (2016). *Schinus terebinthifolius raddi* (Aroeira) and *Orbignya phalerata mart.* (Babassu) effect in cecorrahphy healing in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 31(6), 402–410.
- ✓ Silva, M.C. P.; Luecy, A. C.S., e Meireles, R. N. G. (2015). Composição Farmacêutica a Base de Óleo Vegetal extraído da espécie *orbignya phalerata* (BABAÇU) e seu uso como modulador do sistema imune. PII1058013
- ✓ Smith, C., Simpson R., M., ; Deckner, E. George. (2012). “Depilation Method and Kit. WO2012148741.
- ✓ Soares, L. A. L.; Petrovick, P. R. (1999). Física da compressão. *Caderno de Farmácia*, 15.2(January 1999), 65–79.
- ✓ Souza, M. H. S. L. S. L., Monteiro, C. A., Figueredo, P. M. S. M. S. S., Nascimento, F. R. F., Guerra, R. N. N. M. M., HSL Souza, M., ... Guerra, R. N. N. M. M. (2011). Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata Mart*) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 1–5.
- ✓ Vasconcellos, A. G. (2008). Especificidades do patenteamento no setor farmacêutico : modalidades e aspectos da proteção intelectual Specificities of patent protection in the pharmaceutical industry : modalities and traits of intellectual property. *Review Literature And Arts Of The Americas*, 24(6), 1205–1218.

**4 CAPÍTULO 3: PLATAFORMA MUCOADESIVA COMPOSTA POR
MESOCARPO DE BABAÇU (ORBIGNYA SP.) E QUITOSANA PARA LIBERAÇÃO
DE CLOREXIDINA**

Artigo a ser submetido à revista Biomedicine & Pharmacotherapy (Qualis B1 em Materiais)

**PLATAFORMA MUCOADESIVA COMPOSTA POR MESOCARPO DE BABAÇU
(*Orbignya sp.*) E QUITOSANA PARA LIBERAÇÃO DE CLOREXIDINA**

Ricardo de Araújo¹, Lívio Cesar Cunha Nunes^{1,2} Lécia Maria da Silva Freire²; Ana Cristina Gramosa Santana³; Fátima dos Anjos⁴

¹*Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – Universidade Federal do Piauí,
Teresina-PI, CEP 64049-550*

²*Laboratório de Inovação Tecnológica Empreendedorismo, Medicamentos e Correlatos –
Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, CEP 64049-550*

³*Núcleo de controle de qualidade de medicamentos e correlatos, Departamento de ciências
farmacêuticas – Universidade Federal do Pernambuco, Recife-PE, CEP: 50670-901*

⁴*Program de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais – Instituto Federal do Piauí,
Teresina-PI, CEP 64000-060*

ricardo.biomedicopi@gmail.com

RESUMO

Polímeros naturais tem ganhado evidencia no desenvolvimento de materiais para aplicações biomédicas. Entre eles, destacam-se o mesocarpo de babaçu (MB), rico em amido presente no fruto da palmeira *Orbignya sp.*, e a quitosana (QUI), biopolímero catiônico encontrado em crustáceos, a qual vem sendo utilizada em formulações mucoadesivas. Com base nisto, o presente estudo objetivou o desenvolvimento de uma plataforma mucoadesiva à base de MB e QUI plastificados com glicerol (GLIC) para a liberação local de fármacos utilizando a clorexidina (CHX) como fármaco modelo. Foram desenvolvidos quatro tipos de formulações pela técnica *casting* de preparação de filmes, na qual houve a variação da ordem de adição e da quantidade de componentes nas formulações. As plataformas foram caracterizadas pelas seguintes análises: microscopia óptica, espessura, pH, uniformidade de massa, ensaios mecânicos, Difração de Raios X (DRX), Termogravimetria (TG), análise térmica por calorimetria exploratória diferencial (DSC), percentual de intumescimento, análise microbiológica por disco de difusão e ensaios de mucoadesão *ex-vivo* por tempo de compressão. Assim, evidenciou-se a obtenção de filmes de flexibilidade comprovada e de pH compatível à mucosa oral. A partir dos ensaios mecânicos, DRX e análises térmicas observou-se que a variação da quantidade de plastificante e a ordem de adição de reagentes influenciaram no comportamento físico-químico das plataformas, além de detectar a ocorrência de interações entre o fármaco e a matriz composta apenas MB e GLIC. A análise microbiológica comprovou a atividade antimicrobiana do filme de MB para cepa de *S. aureus* (halo de 8mm), além disso tal atividade foi proporcional à quantidade de MB presente nas demais plataformas, mostrando efeito sinérgico deste associado à CHX. Em relação ao teste de mucoadesão *ex vivo*, revelou-se que as amostras adquiriram melhores resultados após 30 segundos de compressão e que a mucoadesão foi mais proeminente nas amostras de menor percentual de intumescimento, assim a amostra contendo MB em igual quantidade de QUI apresentou o maior pico de destacamento ($0,110 \pm 0,005 \text{N/cm}^2$). Desta forma, os resultados obtidos revelaram a relevância do uso de MB como integrante na obtenção de matrizes mucoadesivas de liberação local, com comprovado sinergismo com fármaco antimicrobiano.

Palavras-chave: *orbignya sp.* mucoadesão. atividade antimicrobiana. filme mucoadesivo.

ABSTRACT

Natural polymers have been evidenced on the development of materials for biomedical applications. Among them, the babassu mesocarp (MB), rich in starch, present in the fruit of the *Orbignya sp.* palm, and chitosan (QUI), a cationic biopolymer found in crustaceans, which has been used in mucoadhesive formulas. Based on this, the present study aimed to develop a mucoadhesive platform based on MB and QUI plasticized with glycerol (GLIC) for drug local release, using chlorhexidine (CHX) as a model drug. Four types of formulations were developed by the casting technique of films preparation, in which there was a variation on the order of addition and the amount of components in the formulation. The platforms were characterized by the following techniques: Optical microscopy, thickness, surface pH, mass uniformity, mechanical tests, X-ray diffraction (XRD), thermal analysis by thermogravimetry (TG) and differential scanning calorimetry (DSC), swelling percentage, microbiological analysis by Diffusion disc and *ex-vivo* mucoadhesion assays by compression time. Thus, it was evidenced the obtaining of films with proven flexibility and compatible pH to the oral mucosa. From the thermal analysis, XRD and mechanical assays it was observed that the variation of plasticizers amount and the sequence of reagents addition influenced in the physical-chemical behavior of the platforms, besides detecting interactions between the drug and the matrix composed only by MB and GLIC. Microbiological analysis confirmed the MB film antimicrobial activity for *S. aureus* strain (8mm halo). In addition, this activity was proportional to the amount of MB present in the other platforms, showing its synergistic effect when associated to CHX. With regard to the *ex vivo* mucoadhesion assay, it was revealed that samples acquired better results after 30 seconds of compression and that mucoadhesion was more prominent in the samples of lower swelling percentage, thus, the sample containing MB and QUI in equal amounts presented the highest detachment peak (0.110 ± 0.005 N/cm²). In this way, the results obtained pointed the relevance of MB use as a component in the production of local release mucoadhesive matrices, with synergy with antimicrobial drug.

Key words: orbignya sp. mucoadhesion. antimicrobial activity. mucoadhesive film.

1. INTRODUÇÃO

A busca por materiais que possibilitem o desenvolvimento de novos produtos, com baixo custo de produção, aliados às tendências de sustentabilidade tem despertado o interesse das pesquisas nos últimos anos. Nesse sentido, os polímeros naturais tem se destacado por atender às necessidades do mercado não somente por seu baixo custo e disponibilidade, como também por possuir a vantagem da baixa toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade que os tornam excelentes candidatos para aplicações biomédicas e farmacêuticas (Ryu, Hong, e Lee, 2015).

Um exemplo de biopolímero que se destaca na indústria farmacêutica é o amido, um produto de reserva vegetal abundante na natureza que possui vantagens quando comparado a polímeros sintéticos no que diz respeito à biocompatibilidade e versatilidade (Borges, *et al.* 2015).

Como fonte de amido, podemos citar o mesocarpo do coco babaçu (MB) fruto da palmeira *Orbignya sp.*, cuja a porção intermediária, situada entre a casca do fruto e o envoltório das amêndoas, possui cerca de 65% de amido em sua composição (Ferrari e Soler, 2015). A disponibilidade do fruto circunda abundantemente nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, em especial nos estados do Maranhão e Piauí onde representam a maior zona de babaçuais em todo o território nacional e a atividade extrativista do fruto proporciona a subsistência de inúmeras famílias no campo. Apesar de sua disponibilidade, a utilização do mesocarpo limita-se a alimentação de humanos e animais, além da sua utilização como fonte energética na produção de carvão (Souza, Monteiro, Figueredo, Nascimento, e Guerra, 2011).

A quitosana (QUI), biopolímero catiônico, é um derivado da desacetilação parcial em meio alcalino da quitina (principal componente do exoesqueleto dos insetos, crustáceos e

fungos). Possui pKa próximo de 6,5, o que torna o biopolímero insolúvel em água (Kumar; Vimal, e Kumar, 2016).

A versatilidade de QUI tem permitido a sua combinação com vários polímeros como alginato de sódio, gelatina e materiais como polietilenoglicol (Borges, *et al.* 2015) e devido à atração eletrostática que a mesma exerce sobre a superfície das mucosas carregadas negativamente tem se tornado o polímero natural de maior uso no desenvolvimento de plataformas mucoadesiva de liberação de fármacos (Dhawan, Singla, e Sinha, 2004).

Dentre as vias de administração de medicamentos, a via oral é a mais utilizada por apresentar algumas vantagens sobre as demais, como por exemplo, a facilidade da administração, mas existem condições em que o paciente apresenta limitações na deglutição seja por condições etárias, como observado em crianças e idosos, ou por doenças neurológicas, tumores ou traumas bucais. Nessas circunstâncias, a administração que outrora seria uma tarefa simples torna-se complicada para o cuidador (Stegemann, Gosch, e Breitzkreutz, 2012). Nesse sentido, o uso de dispositivos bucais mucoadesivos para liberação de fármaco não somente auxiliam a terapêutica, por contribuir com o tempo de residência da droga, como também reduz o efeito de primeira passagem, fenômeno onde o fígado age sobre o medicamento reduzindo a sua eficácia (Mansuri, Kesharwani, Jain, Jain, e Tekade, 2016).

Alguns estudos tem reportado a interação que ocorre entre o grupo amino protonado da QUI (NH^+) e o grupo hidroxila (OH^-) do amido de variadas fontes naturais, conferindo à mistura uma boa resistência mecânica, além de uma viável plataforma de liberação de fármaco (Horn, 2012; Xu, Kim, Hanna, e Nag, 2005).

A clorexidina (CHX) é um antimicrobiano de amplo espectro largamente utilizado no tratamento de infecções orais como no tratamento de placas bacterianas, infecções fúngicas, doenças gengivais e na profilaxia antes dos procedimentos dentários (Zanatta e Rosing, 2007). Seu mecanismo de ação se dá devido a sua estrutura carregada positivamente

por meio de interação eletrostática com as superfícies bacterianas carregadas negativamente. Esta interação afeta a funcionalidade da membrana microbiana que conduz à destruição do microrganismo. Além disso, uma outra via de ação está relacionada à precipitação de proteínas plasmática microbiana que leva também na destruição microbiana (PUBCHEM, 2017). Muitos vetores tem sido utilizados para a liberação da CHX , tais como fibras, nanocápsulas e géis. No entanto, existem limitações no que diz respeito a rápida liberação e baixo tempo de residência do antisséptico na cavidade oral devido ao fluxo salivar que reduz o seu desempenho (Tabary, *et al.* 2014).

Portanto, o presente trabalho teve como objetivo formular e caracterizar uma plataforma mucoadesiva de liberação bucal a partir do MB e QUI plastificados com glicerol utilizando a CHX como fármaco modelo.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 MATERIAL

O pó do MB da Ativa Vida®, foi adquirido em farmácia de manipulação parceira. A QUI foi adquirida do fornecedor Polymar, com grau de desacetilação de 87,0 %. O fármaco clorexidina foi utilizado na forma de digluconato de clorexidina (20%) da Polyorganic®. Os reagentes utilizados possuíam grau analítico: glicerol PA (Dinâmica ®); Ácido acético glacial (Vetec®).

Para os ensaios de mucoadesão foram utilizadas soluções com a seguinte composição em água destilada (g/L): 2,38 Na₂HPO₄.10H₂O (Dinâmica®), 0,19 KH₂PO₄ (Dinâmica®) , 8,0 NaCl (Dinâmica®) para uma solução de pH 7,4. Para a solução simulada

de saliva, 4,61 KH_2PO_4 , 16,75 $\text{NaHPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ajustado o pH para 6,8 (Abruzzo, *et al.* 2012).

2.2 PREPARO DA SOLUÇÃO DE QUITOSANA E GELATINIZAÇÃO DO MESOCARPO DE BABAÇU

A solução de QUI foi preparada a 1% (m/v) do biopolímero dissolvido em ácido acético a 2% (v/v) sob constante agitação mecânica por 24 horas. A solução foi centrifugada a 2000 rpm por 30 minutos para retirada de elementos contaminantes e o sobrenadante foi armazenado em recipientes para posterior produção dos filmes (Kumar, *et al.* 2016).

Para gelatinização do MB, utilizou-se farinha de MB tamisada a 63 μm em solução a 2% (m/v). A solução foi colocada em aquecimento sob agitação constante até atingir a temperatura de 95°C. Posteriormente, a agitação permaneceu por mais 30 minutos (Godbillot, Dole, Joly, Roge, e Mathlouthi, 2006).

Para verificar a eficiência do processo de gelatinização, alíquotas (50 μL) do MB gelatinizado foram retiradas em três momentos do processo de gelatinização (temperaturas de 25°C, 75°C e 95°C) e foram depositadas em lâminas cobertas com lamínula e analisadas imediatamente em microscópio óptico com câmera acoplada da marca Zeiss® com aumento de 400x.

2.3 PROTOCOLO DE PRODUÇÃO DOS FILMES

A produção dos filmes foi obtida a partir da mistura das soluções filmogênicas de MB e QUI plastificadas com glicerol, nas concentrações 1:1:1; 1:1:0,5; 1:0,5:0,5; e 1:0,5:0,25 por massa dos reagentes. Optou-se por fórmulas simples sem adição de outros excipientes e aditivos com concentração inicial para este estudo de CHX a 4,8% (m/m) com fins de avaliar

a influência dos materiais dos filmes sobre a liberação do fármaco (Juliano, Gavini, Cossu, Bonferoni, e Giunchedi, 2004b) .

Na Tabela 1 é apresentado o protocolo da formulação dos filmes mucoadesivos.

Tabela 1. Descrição do protocolo de formulação dos filmes.

<i>GRUPO</i>	<i>ETAPA 1</i>	<i>ETAPA 2</i>	<i>ETAPA 3</i>	<i>ETAPA 4</i>	<i>PROPORÇÃO MBG:QUI:GLIC</i>
A	MBG	GLIC	QUI	CHX	1:1:1
A'	MBG	QUI	GLIC	CHX	1:1:1
B	MBG	GLIC	QUI	CHX	1:1:0,5
B'	MBG	QUI	GLIC	CHX	1:1:0,5
C	MBG	GLIC	QUI	CHX	1:0,5:0,5
C'	MBG	QUI	GLIC	CHX	1:0,5:0,5
D	MBG	GLIC	QUI	CHX	1:0,5:0,25
D'	MBG	QUI	GLIC	CHX	1:0,5:0,25
MB-GLIC	MBG	GLIC	-	-	1:0:1
MB CHX	MBG	GLIC	-	CHX	1:0:1

Legenda: MBG – Mesocarpo de babaçu gelatinizado; GLIC- glicerol; QUI- quitosana; MB-GLIC – Mesocarpo de babaçu plastificado com glicerol; CHX – Clorexidina.

Fonte: Autor (2017).

A obtenção dos filmes, Tabela 1, a partir das amostras A, B, C e D e das amostras A', B', C' e D' diferiram na ordem de adição dos reagentes glicerol e QUI. Nas amostras A, B, C e D, após a gelatinização do MB, adicionou-se o GLIC ao polímero gelatinizado sob agitação magnética constante por+ 30 min, seguido da adição da solução de QUI, sob agitação constante por mais 30 min. Por fim, adicionou-se o CHX à mistura dos polímeros e plastificantes, sob agitação constante por mais uma hora. Para essa última etapa os frascos contendo as misturas foram envoltos com papel alumínio afim de evitar a fotodegradação do ativo.

Nas amostras A', B', C' e D' após a gelatinização do mesocarpo, adicionou-se a solução de QUI ao MB gelatinizado com agitação constante de 30 min, seguido da adição de GLIC, sob agitação constante por mais 30 min. Por fim, adicionou-se a CHX à mistura sob agitação constante por um período de uma hora. E como controle, foram produzidos filmes de Mesocarpo de babaçu contendo glicerol, MB-GLIC, e outro obtido a partir do mesocarpo de babaçu, glicerol e clorexidina, MB-CHX.

As misturas de cada formulação foram transferidas para placas antiaderentes com dimensões de 70 x 20mm com volumes que equivalassem em massa cerca de 0,4 g de mistura com fins de padronizar os pesos dos filmes para os testes propostos. As placas contendo as formulações foram levadas para estufa de circulação de ar forçada à 40°C por um período de 24h.

Os filmes tiveram suas superfícies neutralizadas com hidróxido de sódio a 0,1mol/L utilizando o papel indicador para a verificação do pH. Após a neutralização, os mesmos foram colocados em estufa a 37°C para secagem durante 24 horas e, posteriormente, envoltas em papel alumínio e mantidas em dessecador com sílica gel.

2.4 ASPECTOS FÍSICOS, UNIFORMIDADE DE ESPESSURA, PH DE SUPERFÍCIE E MASSA

Os filmes foram avaliados macroscopicamente e microscopicamente em relação ao seu aspecto físico e suas superfícies, com o auxílio de um microscópio óptico com câmera acoplada da marca Zeiss® com aumento de 50 x. A avaliação da espessura dos filmes foi feita com micrômetro digital da marca Western® com resolução de 0,001mm onde as medidas foram obtidas em cinco pontos aleatórios dos filmes produzidos para se obter a espessura média.

Para verificação da uniformidade da massa, utilizou-se três amostras aleatórias de filmes com área de 3 cm² para pesagem em balança analítica e os resultados expressos com a média dos três valores (Abruzzo, *et al.* 2012).

A verificação do pH de superfície dos filmes deu-se através da metodologia descrita por Chinta *et al.* (2013), na qual as amostras dos filmes, cortados em tiras, foram submetidos ao intumescimento sob superfície de ágar a 2% com pH de 7,2 por 1h. O pH foi medido por envolver o eletrodo com o filme intumescido e a leitura foi feita após 1 minuto de estabilidade do contato.

2.5 ENSAIOS MECÂNICOS

Os ensaios mecânicos foram conduzidos baseados nas normas preconizadas pela American Society for Testing and Materials (ASTM) D 882-12 em temperatura de 25°C e umidade relativa de 50%. Os corpos de prova foram confeccionados em formato retangular com dimensões de 40 mm x 15 mm e acondicionados por três dias antes do ensaio em dessecador contendo solução saturada de brometo de sódio para umidade relativa de 58%. Após esse tempo, as amostras foram submetidas ao ensaio de tração em triplicata no equipamento TA-XT plus (TA instruments, UK) equipado com célula de carga de 5kg, Acessório A/TG e distância entre garras de 10 mm e velocidade de 50 mm/min.

A resistência à tração na ruptura foi calculada dividindo a carga registrada na ruptura pela seção transversal do filme, percentual de alongação foi obtido pela divisão da extensão do espécime no momento da ruptura por seu comprimento inicial multiplicado por 100 e o módulo de elasticidade foi calculado pela inclinação da parte linear do diagrama tensão-deformação, todos os cálculos foram realizados pelo software Exponent® (Hassan, Barakat, El-Badry, e Shehata, 2011).

2.6 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

As análises foram realizadas por um difratômetro de marca PANalytical®, modelo Empyrean, com um tubo do cobalto (1.7890 \AA), tensão de 40 kV e corrente 30 mA. As medidas foram realizadas no ângulo 5 a 100° em passo 0.026° e tempo passo 67 segundos. Os Filmes foram colocados em placas de vidro e aderidos com cianoacrilato, para manter a superfície plana e os pós foram dispostos em porta amostra padrão. O ensaio foi conduzido em temperatura ambiente.

2.7 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA

A análise termogravimétrica foi realizada em equipamento da marca Perkin-Elmer®, em atmosfera de nitrogênio 20 mL min^{-1} . Cerca de 20 mg das amostras dos filmes, pós de quitosana, mesocarpo de babaçu foram depositadas em cadinho de alumínio para análise em faixa de temperatura de 30 a 800°C com taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$.

2.8 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL

Essa análise foi executada em equipamento da marca Shimadzu® – Modelo DSC 60 PLUS. Cerca de 2 mg das amostras foram prensados em cadinho de alumínio com tampa para serem submetidas ao ensaio com as seguintes condições: faixa de temperatura de ensaio de 25°C a 400°C , taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C.min}^{-1}$ e atmosfera de nitrogênio a 50 mL.min^{-1} .

2.9 PERCENTUAL DE INTUMESCIMENTO

Filmes com área de 3 cm² foram imersos em solução simulada de saliva e, em intervalos de tempo definidos, os filmes foram secos suavemente com papel filtro e pesados em balança analítica. Após mensuração do peso os mesmos foram devolvidos para a mesma solução. A quantidade de solução absorvida pelos filmes foi obtido pela seguinte equação 1.

$$I\% = \frac{P2-P1}{P1} \times 100 \quad , \quad (\text{Equação 1})$$

Onde I% é o percentual de intumescimento e P2 peso intumescido do polímero e P1 peso seco do polímero ou peso inicial.

2.10 TESTE DE SENSIBILIDADE A CLOREXIDINA POR DISCO DE DIFUSÃO

As análises foram conduzidas no laboratório de referência do Estado do Piauí Laboratório Central de Saúde Pública “Dr. Costa Alvarenga” (LACEN-PI). As mesmas foram baseadas no protocolo do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2015). Discos dos filmes com diâmetro de 6 mm foram cortados com o auxílio de um perfurador de papel autoclavado. Foram utilizadas cepas bacterianas representativas do grupo Gram positivo (*S. aureus* – ATCC 25923) e Gram negativo (*E. coli* – ATCC 25922).

Alçadas de colônias bacterianas previamente cultivadas em meios de cultura ágar sangue e ágar Macconkey foram diluídas em salina estéril até atingir o grau de turbidez de 0,5 na escala de McFarland (cerca de 1 a 2 x 10⁸ CFU/mL) e o resultado dessa diluição foi

semeado em placas 150 x 15 mm de Agar Mueller Hinton com o auxílio de *swabs* estéreis e, posteriormente, colocadas em estufa a $35^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ por 24 horas.

O resultado dos halos inibitórios foi obtido pela medição, com o auxílio de uma régua, do diâmetro da zona de inibição bacteriana gerado pela difusão radial do antisséptico liberados da matriz polimérica no ágar Mueller Hinton.

Para esta análise, adicionalmente, foram confeccionados filmes sem o antimicrobiano plastificados na relação MB/GLIC 1:1 e 1:0:5 como controle negativo (MB-GLIC 1:1 e MB-GLIC 1:0,5) e filmes com CHX (MB CHX 1:1 e MB CHX 1:0,5) representando o controle positivo.

2.11 MUCOADESÃO *EX-VIVO*

Para essa avaliação, uma mucosa bucal suína foi selecionada como modelo por se assemelhar com o tecido bucal humano. Uma cabeça suína foi adquirida em um matadouro local onde foi retirado a mucosa da cavidade oral do animal abatido com auxílio de bisturi e, em seguida, a peça foi lavada com solução de tampão fosfato em pH 7,4 e conduzida imediatamente para uso (Abruzzo *et al.*, 2012).

O ensaio foi realizado no Laboratório de Inovação Tecnológica Empreendedorismo, Medicamentos e Correlatos (LITE/UFPI). Os testes foram realizados em analisador de textura TA-XT plus (TA instruments®, UK) equipado com célula de carga de 5kg e acessório A/MUC. Os filmes foram cortados em formato circular com área de 0,785 cm² e foram fixados na extremidade inferior da prova analítica (p/10) com o auxílio de fita adesiva dupla face, enquanto que a mucosa suína foi fixada em plataforma própria do equipamento e umedecida previamente a cada novo teste com 50 µL de solução simulada de saliva à 37°C em velocidades pré-teste e teste de 0,5mm/s e pós-teste de 5mm/s, com

aplicação de força de 0,2 N sob a mucosa por 20 e 30 segundos. O resultado do pico de força foi obtido através da força necessária para retirada do filme sob a mucosa dividido pela área do filme.

2.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados estatisticamente pela análise de variância a 5% de probabilidade (ANOVA) aplicando os testes de Kruskal-Wallis e Student-Newman-Keuls como *post test*, também com 5% de probabilidade.

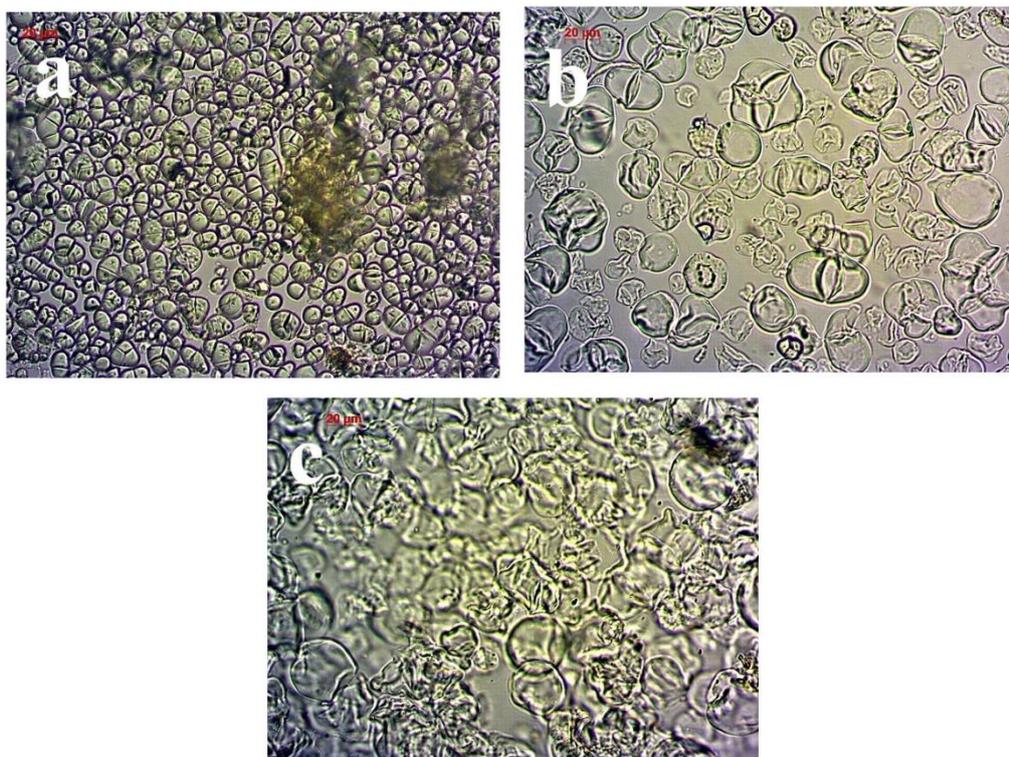
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 GELATINIZAÇÃO DO MESOCARPO DE BABAÇU

Na Figura 1 são apresentadas as análises microscópicas das alíquotas de MB a 2% durante o processo de gelatinização nas temperaturas de 25°C, 75°C e 95°C.

Figura 1 – Imagens microscópicas do processo de gelatinização do mesocarpo de babaçu.

Microscopia óptica de grãos de MB sob processo de gelatinização com aumento de 400x. Em a - grãos de amido em solução aquosa à temperatura de 25°C; b- Grãos de amido intumescidos em solução aquosa à temperatura de 75°C e c - Estruturas de grãos de amido rompidos à 95°C.



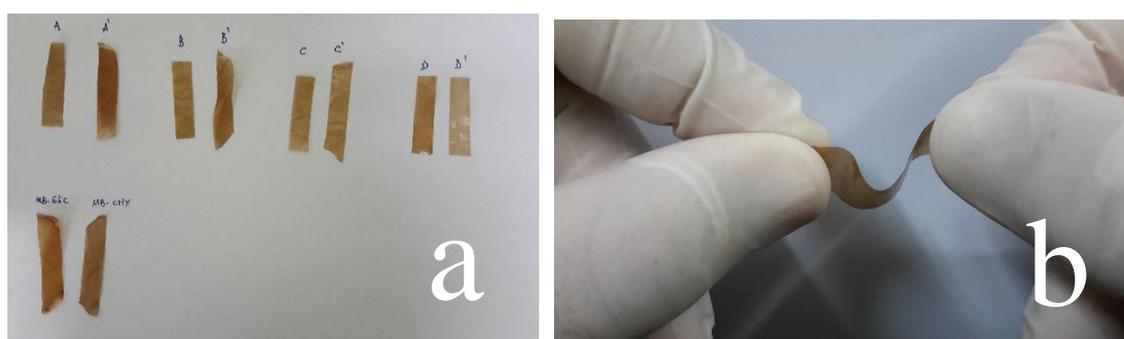
Fonte: Autor (2017).

O comportamento dos grânulos de MB nas diferentes faixas de temperatura no processo de gelatinização é apresentado na Figura 1. Na temperatura de 25°C, Figura 1.a, os grânulos apresentaram-se com tamanhos variados, alguns isolados e outros agrupados com formatos ovalados. Já na temperatura de 75 °C, Figura 1.b, percebe-se nitidamente a mudança morfológica dos grânulos devido ao aumento de sua estrutura em decorrência do intumescimento. Ainda na Figura 1b, é possível observar a presença de poucos grânulos em estrutura símile às observadas na temperatura de 25°C. Finalmente, na temperatura de 95°C, Figura 1.c, ocorre a ruptura total dos grânulos indicando o sucesso da gelatinização do amido de MB.

O efeito da hidratação juntamente com o aquecimento dos grânulos de amido levam a formação de pequenos poros em sua superfície. De forma que com o aumento gradual da temperatura, os poros aumentam de tamanho resultando no intumescimento dos grânulos. O aumento da temperatura é diretamente proporcional ao intumescimento do grânulo amiláceo, onde ocorre a ruptura do envoltório do grão devido ao preenchimento deste por água. O colapso ocasionado pela elevada temperatura e hidratação resultam em estruturas “fantasmas” do envoltório do grão como observado na Figura 1.c (Atkin, Abeysekera, e Robards, 1998).

3.2 ASPECTOS FÍSICOS , UNIFORMIDADE DE ESPESSURA, PH DE SUPERFÍCIE E MASSA

Figura 2- Filmes de mesocarpo de babaçu e quitosana produzidos pela técnica *casting*.

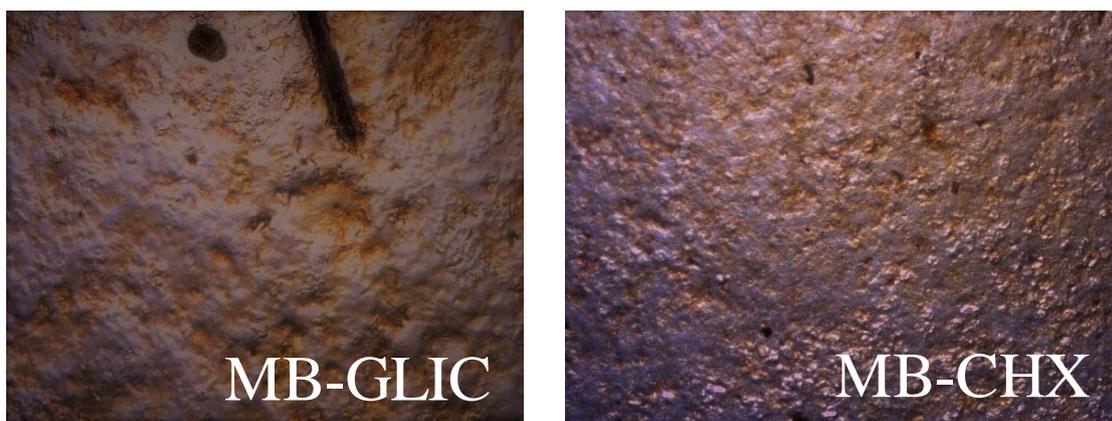


Legenda: a – Filmes de MB e quitosana; b - Demonstração da flexibilidade dos filmes.

Como observado na Figura 2.a, os filmes apresentaram cor âmbar que variaram de tons de claros a escuros e apresentaram fácil manuseio e flexibilidade, Figura 2.b.

Na Figura 3 são apresentados a análises microscópicas da superfície das amostras de filmes controles.

Figura 3 Imagens da microscopia óptica das superfícies dos filmes controles (aumento de 50x).

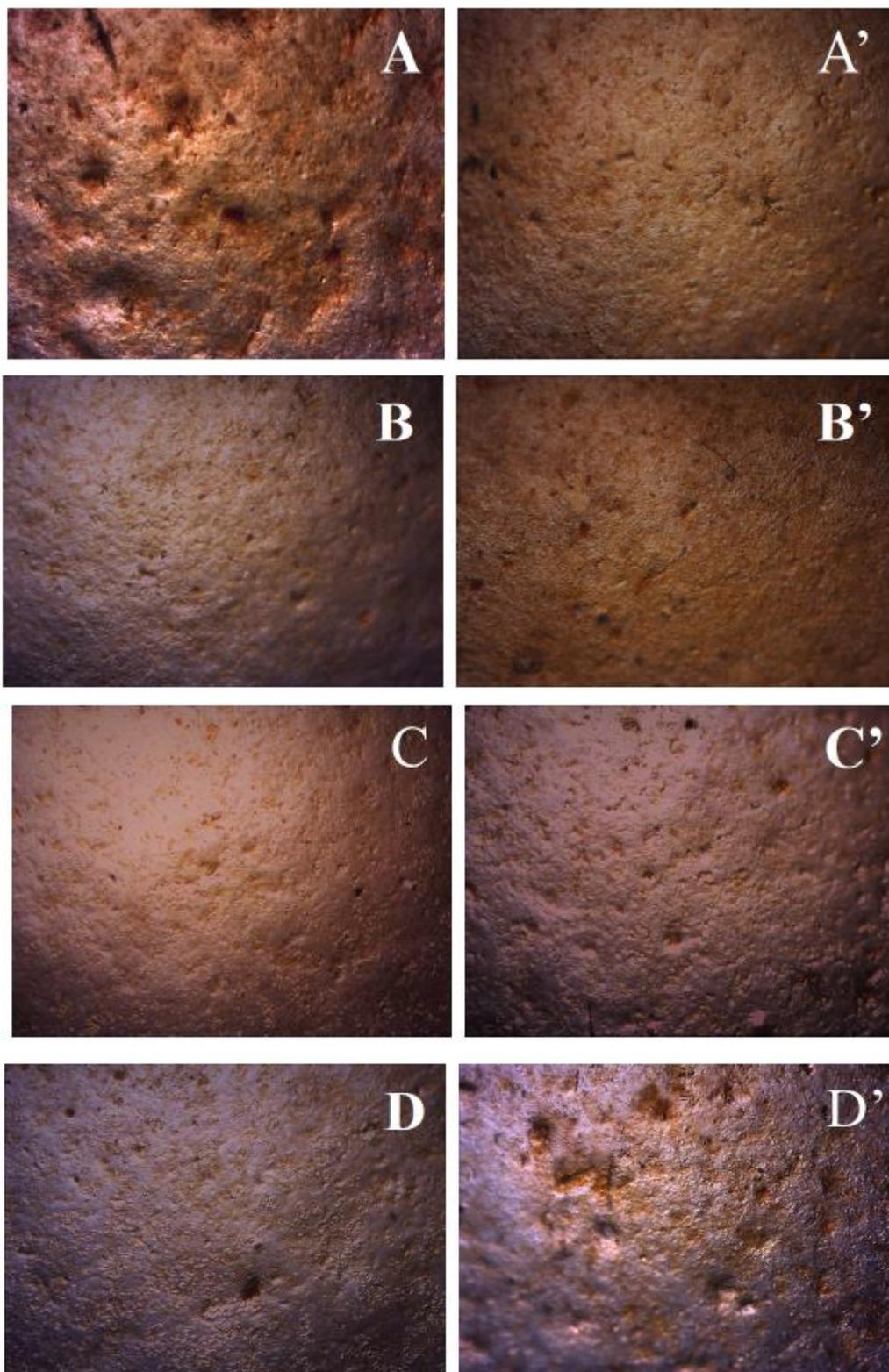


Fonte: Autor (2017).

Na Figura 3, foi possível perceber a presença de fibras da farinha de mesocarpo de babaçu no filme MB-GLIC e a presença de porosidade em ambos os filmes controles. As fibras na composição da farinha de MB correspondem a cerca de 17% (Chierгато, Maniglia, e Tapia-Blácido, 2016) e a presença dessas, pode aumentar a resistência mecânica dos filmes, bem como aumentar as irregularidade de superfície, o que o tornaria mais suscetível a adesão com a mucosa bucal.

Na Figura 4 são apresentadas as imagens microscópicas da superfície das amostras de filmes A, A', B, B', C, C', D e D' cujas constituições encontram-se na Tabela 1.

Figura 4: Imagens da microscopia óptica das superfícies dos filmes (aumento de 50x).



Fonte: Autor (2017).

A análise microscópica da superfície dos filmes A, A', B, B', C, C', D e D', Figura 4, revelou superfícies com irregularidades, mas sem presença de bolhas e rupturas que pudessem comprometer a liberação do fármaco inserido na matriz ou interferir no fenômeno de mucoadesão. A presença de pequenos poros e cavidades podem estar relacionados ao processo de evaporação do solvente durante a produção dos filmes (Cavallari, Brigidi, e Fini, 2015). Estas irregularidades podem favorecer a ancoragem com o muco através do preenchimento entre o muco e o polímero, além de favorecer o aumento da área de contato para que a adesão seja estabelecida (Mansuri, *et al.* 2016).

Na Tabela 2 são apresentados os valores de espessura, pH e massa dos filmes.

Tabela 2 - Uniformidade de espessura, pH e massa dos filmes (n=3).

Filme	Espessura (mm)	pH	Massa (g)
	Média±EPM	Média±EPM	Média±EPM
A	0,087±0,005 ^a	7,200±0,264 ^a	0,038±0,003
A'	0,130±0,006 ^a	7,267±0,057 ^a	0,043±0,005
B	0,090±0,015 ^a	7,333±0,057 ^a	0,039±0,001
B'	0,127±0,017 ^a	7,193±0,217 ^a	0,045±0,007
C	0,117±0,012 ^a	7,170±0,230 ^a	0,039±0,004
C'	0,103±0,012 ^a	6,630±0,061 ^b	0,039±0,003
D	0,090±0,010 ^a	6,670±0,090 ^b	0,037±0,001
D'	0,097±0,009 ^a	6,697±0,105 ^b	0,372±0,030
MB-GLIC	0,183±0,003 ^b	6,693±0,110 ^b	0,043±0,003
MB- CHX	0,163±0,003 ^b	6,697±0,105 ^b	0,041±0,002

*Médias com letras iguais em sobrescrito em uma mesma coluna não diferem entre si pela análise estatística
Fonte: Autor (2017).

De acordo com a Tabela 2, observa-se que os filmes controle, MB-GLIC (0,183±0,003) e MB-CHX (0,163±0,003) apresentaram maior espessura com diferença estatística significativa em relação aos demais filmes. No entanto, não houve diferença

estatística significativa entre os filmes A, A', B, B', C, C', D e D' nesse parâmetro. Todas as amostras alcançaram espessuras compatíveis com as descritas na literatura para filmes para aplicações bucais que podem variar entre 0,05 mm a 1,00 mm (Nair, *et al.* 2013).

Durante a obtenção dos filmes, controlar a espessura torna-se um fator muito importante para assegurar a reprodutibilidade dos testes (Oliveira de Moraes, Scheibe, Augusto, Carciofi, e Laurindo, 2015). Os filmes MB-GLIC e amostra contendo além do plastificante o fármaco (MB-CHX) apresentaram maior espessura devido, possivelmente, ao intumescimento que os grânulos de amido sofrem durante o processo de gelatinização, Figura 1. Além disso, o GLIC, quando adicionado ao filme, bem como a presença de fibras, tendem a exercer influência no espessamento da matriz, uma vez que o volume livre do sistema aumenta com a redução da interação entre as moléculas do amido reduzindo a retração do gel (Horn, 2012).

Ainda na Tabela 2, observa-se que os valores de pH das superfícies das amostras variaram de $6,630 \pm 0,061$ a $7,333 \pm 0,057$. Esses valores estão dentro dos limites aceitáveis para aplicações orais sem que haja irritabilidade, uma vez que a cavidade oral apresenta valor de pH em torno de 6,50 a 7,2 (Avachat, Gujar, e Wagh, 2013). Não foi observado diferença estatística significativa entre os pesos dos filmes.

Com base nos resultados evidenciados, todos os filmes obtidos apresentaram resultados satisfatórios acerca da uniformidade de espessura, pH de superfície e peso.

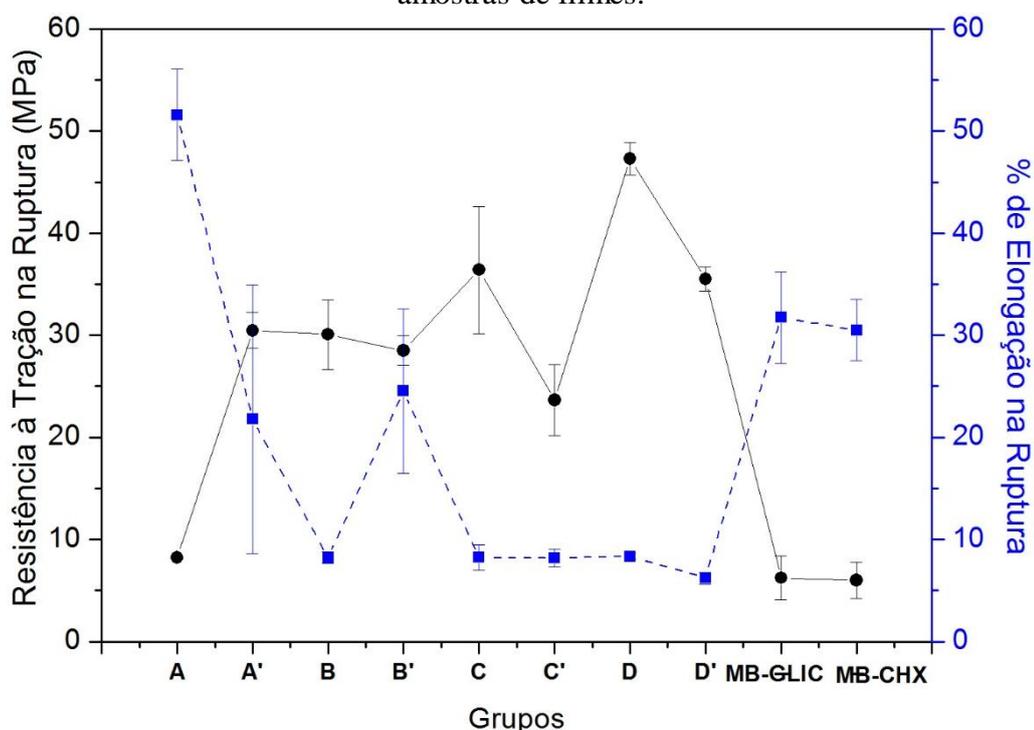
3.3 ENSAIOS MECÂNICOS

Os ensaios mecânicos fornecem informações preciosas para o controle de qualidade na fabricação dos filmes. Apesar de não haver padrões que estabeleçam as características mecânicas ideais para os filmes, as plataformas propostas devem possuir

características físicas que possibilitem a sua fabricação, empacotamento e manuseio sem danos ou rupturas (Borges *et al.*, 2015).

Na Figura 5 são apresentados os valores de resistência à tração na ruptura e percentual de alongação na ruptura dos filmes.

Figura 5. Valores de resistência à tração na ruptura e percentual de alongação na ruptura das amostras de filmes.



Fonte: Autor (2017).

Os resultados apresentados nos ensaios de resistência à tração, Figura 5, demonstram que houve diferença significativa entre os grupos A e A', na qual a amostra A apresentou menor resistência à tração do que a amostra A' devido a interação entre os polímeros que compunham a matriz, como descrito na metodologia. Uma vez que estes filmes diferem apenas na sequência de reagentes adicionados durante o processo de preparação dos mesmos a homogeneização de MB e QUI pode ter favorecido uma maior interação entre os grupos amino protonado da QUI e hidroxilas do MB resultando no comportamento observado (Huo, *et al.* 2016).

Para os filmes B e B', Figura 5, não foi observado diferença estatística significativa entre estes grupos na resistência à tração, mas os resultados foram estatisticamente superiores do que aquele observado na amostra A que continha o dobro do plastificante, o que demonstra que a redução da quantidade de plastificante e a sequência de adição do mesmo teve influência nesse parâmetro.

Os filmes contendo maior quantidade de mesocarpo de babaçu C e D, Figura 5, diferiram estatisticamente dos demais grupos apresentando maior valor na resistência à tração.

Xu *et al.* (2005) em seus estudos evidenciaram que amostras contendo maior quantidade de amido em relação à QUI apresentaram menor resistência à tração devido à falhas estruturais dessas matrizes relacionadas às ligações de hidrogênio intramolecular do amido. Em nosso caso, para os filmes C e D, Figura 5, a elevação desse parâmetro pode ser atribuída às fibras contidas na farinha de MB, Figura 3, as quais podem ter atuado como reforço da matriz polimérica permitindo maior resistência à tração, além da interação de quitosana e o amido (Mahecha, María, Blácido, Rita, e Cecilia, 2011).

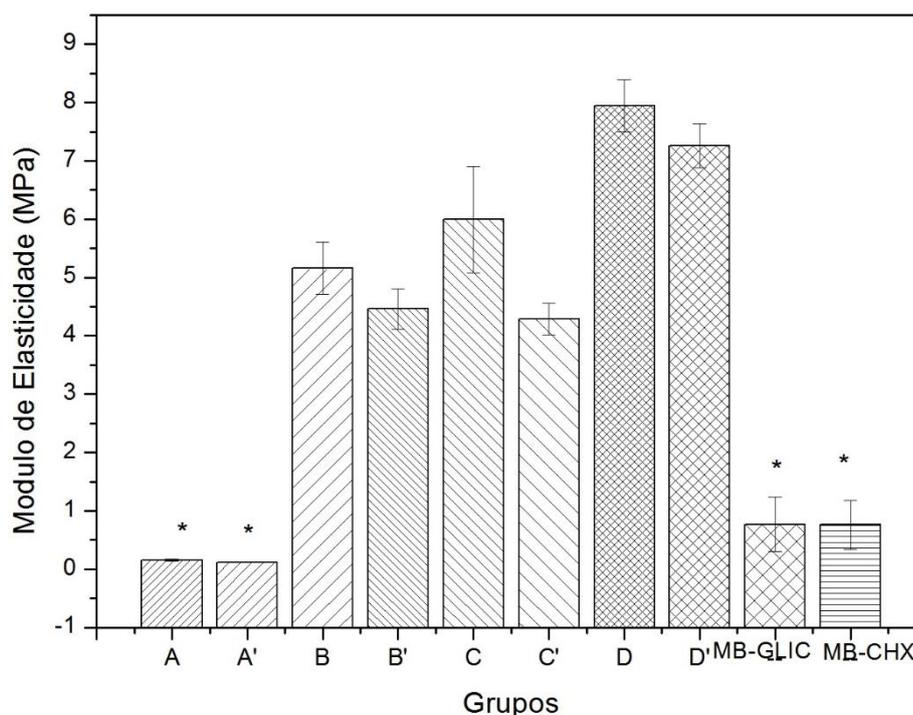
Assim como a amostra A, as amostras controles (MB-GLIC e MB-CHX), Figura 5, apresentaram resultados de resistência à tração estatisticamente inferior às outras amostras, apesar de conterem fibras em sua estrutura. Entretanto, para essas amostras, a presença de lipídios, proteínas e a plastificação do MB-GLIC e MB-CHX, podem ter perturbado a matriz polimérica diminuindo a rigidez do filme resultando em baixa resistência à tração (Bianca C. Maniglia, Tessaro, Lucas, e Tapia-Blácido, 2017).

Ainda na Figura 5, podemos notar que para os valores de percentual de alongação na ruptura apenas o grupo A apresentou resultado estatisticamente superior às demais amostras. Isso se deve, possivelmente, à metodologia empregada. Desta forma, podemos supor que o método utilizado pode ter favorecido o melhor alojamento do plastificante entre

as cadeias de QUI e MB, reduzindo a interação entre estes, resultando em maior flexibilidade de cadeia (Horn, 2012).

Outro parâmetro analisado no ensaio mecânico foi o módulo de elasticidade disponível na Figura 6.

Figura 6 – Módulo de elasticidade dos filmes.



Fonte: Autor (2017).

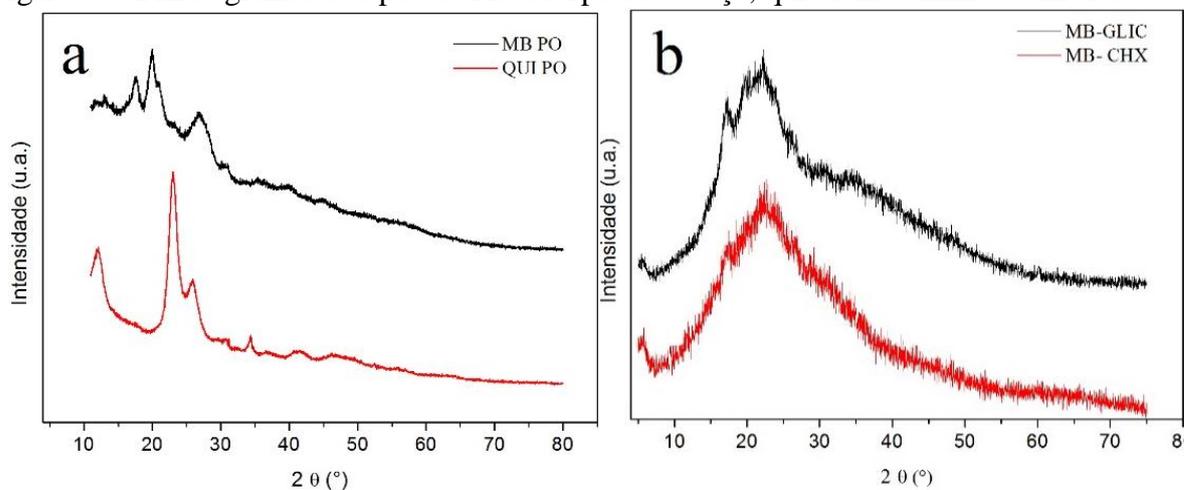
No estudo do módulo de elasticidade valores elevados indicam materiais pouco flexíveis (Nair, *et al.* 2013). Desta forma, os grupos A, A' e controles, Figura 6, apresentaram resultados estatisticamente menores indicando que estas amostras apresentaram-se mais flexíveis. Enquanto que a amostra D e D' apresentaram módulos de elasticidade elevados. Esse comportamento deve-se a maior quantidade de fibras presentes nesses filmes que podem ter reduzido o movimento livre das cadeias, associadas a baixa concentração de plastificante (Oksman, Mathew, Långström, Nyström, e Joseph, 2009).

O efeito anti-plastificante do GLIC tem sido reportado por Liu *et al.* (2013). Esses autores relatam que o GLIC em concentrações de 12% (m/m), aproximadamente, atua como uma espécie de reticulante, aumentando a cristalinidade e rigidez dos filmes de amido devido à forte interação entre amido e GLIC no qual o volume livre da matriz é reduzido. Apesar dos filmes D e D' não serem compostos exclusivamente por amido, a massa de GLIC corresponde a cerca de 14% da massa total desses filmes, um valor muito próximo da concentração responsável pelo efeito anti-plastificante em amostras isoladas de amido.

3.4 DIFRAÇÃO DE RAIOS X

Analisando os difratogramas das amostras de MB, QUI, Figura 7.a, e filmes de MB-GLI e MB-CHX, Figura 7.b, podemos notar que as amostras MB e QUI são mais cristalinas que as amostras MB-GLI e MB-CHX. Esse comportamento é atribuído ao processo de gelatinização descrito na Figura 1 onde ocorre a total desorganização dos grânulos durante o processo de obtenção dos filmes reduzindo a cristalinidade do mesmo.

Figura 7 - Difratogramas dos pós de Mesocarpo de babaçu, quitosana e filmes controles.



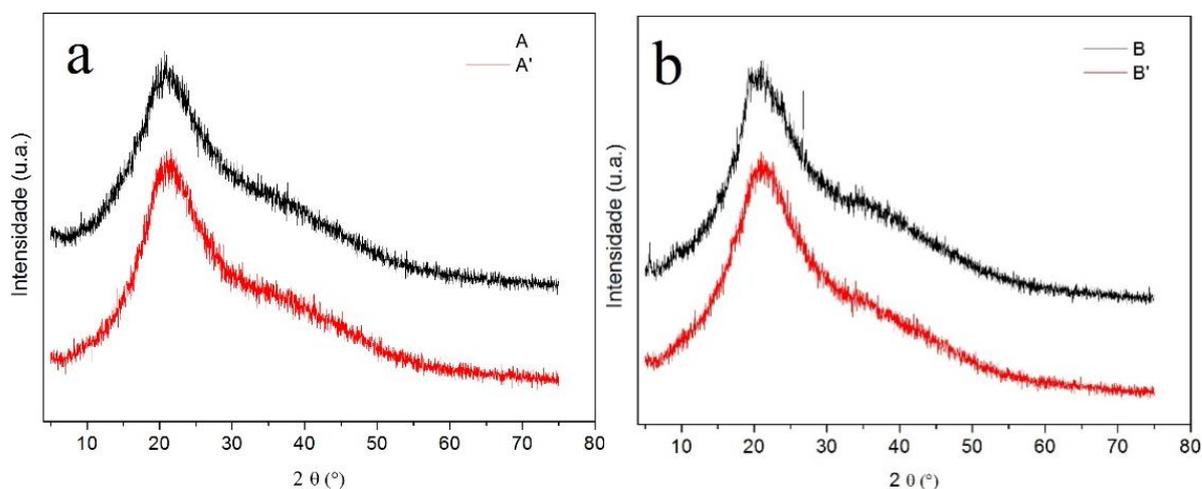
Fonte: Autor (2017).

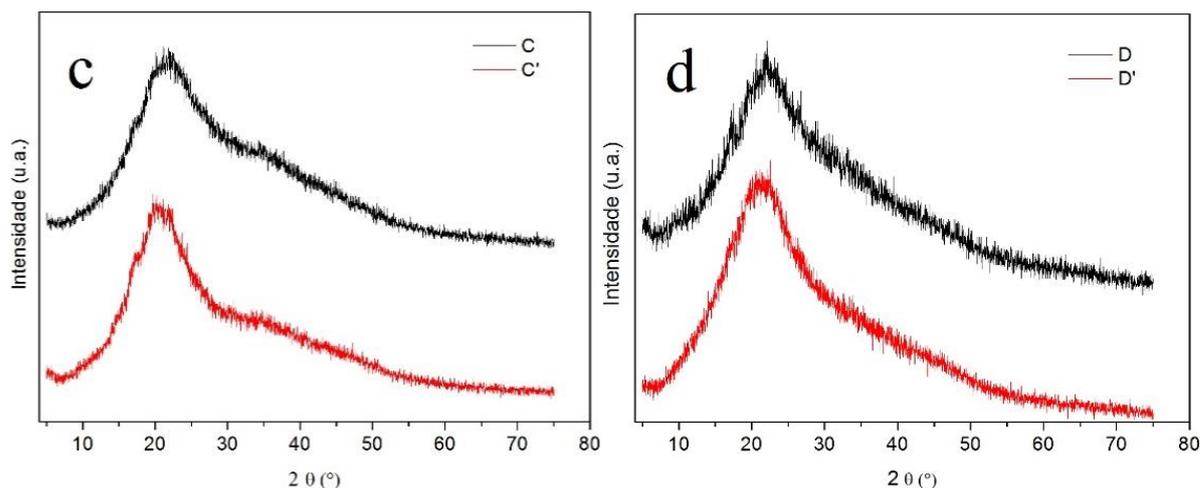
Na Figura 7.a, observa-se que o pó do MB apresentou picos de difração em 2θ de aproximadamente $17,47^\circ$; $20,04^\circ$ e 26° . Regiões semelhantes também foram verificadas no trabalho de Maniglia *et al.* (2016) onde os autores compararam o padrão cristalográfico de MB ao amido encontrado em bananas e sementes de leguminosas. Já em relação à QUI, Figura 7.a, o DRX do pó apresentou picos de difração em 2θ com maior intensidade em $11,98^\circ$, $22,96^\circ$ e outros com menor intensidade em 26° e $34,41^\circ$.

Em MB-GLIC, Figura 7.b, evidencia-se a presença de picos de difração em 2θ com menores intensidades em regiões aproximadas de $17,12^\circ$ e 22° e a supressão do pico de difração em 26° observado na análise do pó, o que pode estar associado ao processo de gelatinização (Carlstedt, Wojtasz, Fyhr, e Kocherbitov, 2015). Em MB-CHX há uma redução da intensidade dos picos de difração quando comparados aos filmes MB-GLIC, a presença de CHX pode ter reagido com as hidroxilas presentes no amido e, dessa forma, pode ter influenciado na reorganização do material através das ligações de hidrogênio (Higioka e Barzotto, 2013).

Na Figura 8, são apresentados os difratogramas das amostras de Filmes.

Figura 8 – Difratogramas dos Filmes.





Fonte: Autor (2017).

Nos filmes A, A', B e B', Figuras 8.a e 8.b, observou-se a total supressão dos picos observados nas amostras controle, Figura 7.b, apresentando um único pico em regiões que compreendem entre 20° a 21° em 2θ . Fenômeno já reportado por Xu *et al.* (2005). Segundo esses autores, esse pico refere-se ao impedimento de reorganização que a QUI exerce sob o amido através da interação entre grupamento amino protonado de QUI e hidroxilas presentes no amido, no nosso estudo, MB.

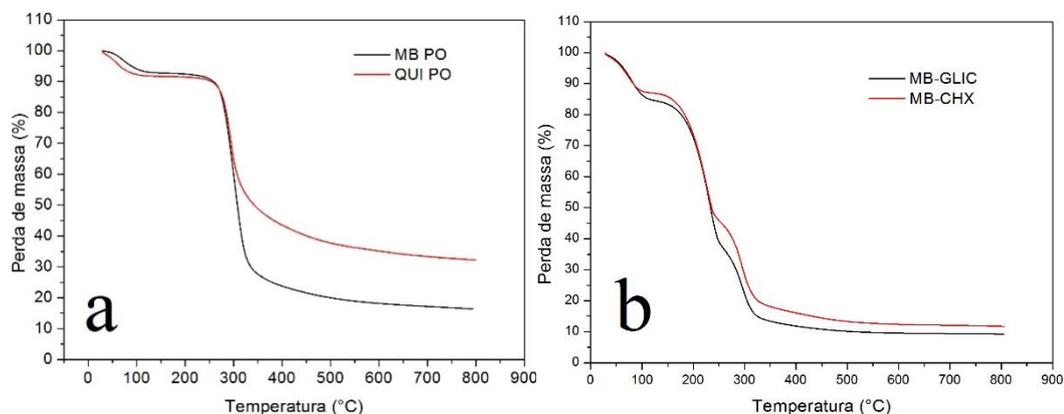
Os filmes C, C', D e D', Figuras 8.c e 8.d, apresentaram padrão cristalográfico diferentes das demais amostras. Além do pico de difração em aproximadamente de 21° houve a presença de picos com menor intensidade em 17° em 2θ , o que sugere uma separação de fases dos polímeros. Durante a produção desses filmes, o aumento da concentração de MB pode ter favorecido ligações intracadeias em detrimento das ligações intercadeias com QUI. Esse comportamento estrutural também pode justificar os resultados obtidos nos ensaios mecânicos exibidos na seção 5.3.3 em que evidenciou-se um elevado módulo de elasticidade e baixo percentual de alongação na ruptura em relação aos filmes controles e filme A (Ren, Yan, Zhou, Tong, e Su, 2017).

3.5 ANÁLISE TERMOGRAVIMÉTRICA (TG)

Através da técnica termogravimétrica pode-se obter dados de maneira rápida e simples acerca da umidade presente nos filmes e sua temperatura de decomposição, bem como mudanças no comportamento térmico relacionadas à interações que ocorrem entre excipientes e fármacos presentes na matriz polimérica (Cordeiro, *et al.* 2016).

A Figura 9 apresenta as curvas termogravimétricas dos pós de QUI e MB e dos filmes controles.

Figura 9 – Curvas termogravimétricas dos pós e filmes controles



Fonte: Autor (2017).

Com base nos resultados por análise de TG do pó do MB isoladamente, Figura 9.a, observou-se dois estágios de decomposição térmica. O primeiro evento de perda de massa iniciou em aproximadamente 35,65 °C e está relacionada a perda de água ou umidade do material. O segundo evento iniciou em aproximadamente 161°C e está relacionada à degradação dos compostos orgânicos presentes no material como fibras presentes na farinha e, por último, ocorre a degradação de produtos como lignina, celulose e hemicelulose (Barros, 2011; GAVA, SILVA, e FRIAS, 2011).

Ainda sobre a Figura 9.a, os eventos térmicos para quitosana tem início em 38 °C com término em 133 °C relacionado à perda de água ou umidade com perda de massa de 6,57% . O segundo evento envolve a perda da estabilidade térmica do material e tem início em 204 °C. Após esse evento térmico estão envolvidos processo como desidratação, com perda da água reticulada, despolimerização e decomposição pirolítica reduzindo o material a composto mais simples como, dióxido de carbono, metano e amônia (Dias, 2013).

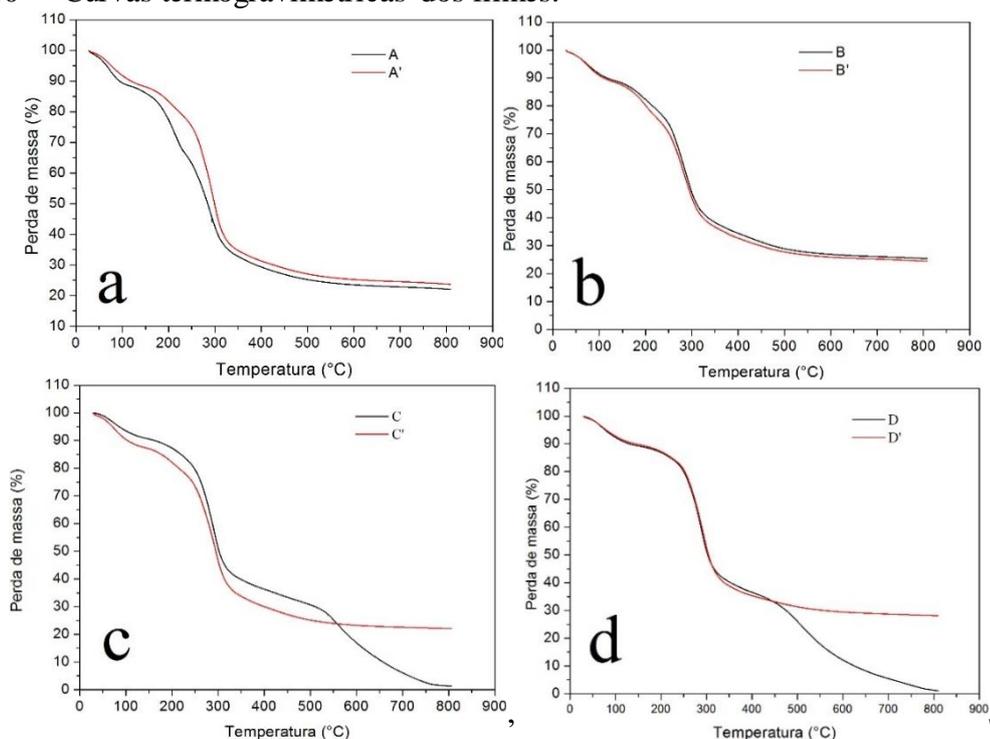
O filme MB-GLIC, Figura 9.b, apresentou maior perda de massa no primeiro e segundo evento térmico 15,49 % e 47,39 %, respectivamente, quando comparado ao filme MB-CHX que obteve perda de massa de 12,96 % e 42,12 %. Outro fato observado foi a diferença dos picos de temperatura relacionada à perda de massa observada na derivada da termogravimetria (DTG), vide Apêndice A, na qual evidenciou antecipações nos eventos térmicos relacionadas à perda da estabilidade térmica e picos térmicos de degradação para o filme MB-CHX em relação ao MB-GLIC, o que sugere com interação entre a matriz e o fármaco observada na análise de DRX, Figura 7.b.

Os deslocamentos dos eventos térmicos para menores temperaturas também foram evidenciados no estudo térmico realizado por Cordeiro et al. (2016) na investigação de interações entre pilocarpina, QUI e goma de caju. Os autores associaram técnicas de DSC, TG, infravermelho e DRX a um programa computacional para elucidar as possíveis interações da matriz com o fármaco em questão.

Não foram realizados nesse estudo as análise térmicas de amostras isoladas de GLIC e CHX, mas sabe-se que segundo a literatura, a degradação térmica do GLIC ocorre entre 120° a 250 °C e da CHX entre 200° e 250 °C (Ambrogi, *et al.* 2017; Castelló, 2009).

Na Figura 10 são apresentadas as curvas termogravimétricas dos demais amostras de filmes mucoadesivos.

Figura 10 - Curvas termogravimétricas dos filmes.



Fonte: Autor (2017).

Analisando a Figura 10.a foi observado que os filmes A e A' apresentaram comportamentos distintos, os eventos térmicos relacionados à perda de umidade em A iniciaram em 36,11 °C com término em 121 °C com perda de massa de 11,16% o que indica a presença de água livre no filme. Em A', o início do evento ocorreu em aproximadamente 37°C e término em 152°C com perda de massa de 13,98%, evento que pode estar associado à maior presença de água ligada ao sistema (Horn, 2012).

A maior presença de água livre presentes em A pode justificar os resultados estatísticos inferiores na resistência à tração, Figura 5, dessa amostras em relação às demais. A natureza higroscópica do filme ocasionada pela plastificação, pode ter captado umidade, favorecendo interações da água captada não somente com os grupos hidroxilas dos polímeros, como também posicionando-se entre GLIC e hidroxilas dos polímero aumentando o

espaçamento entre as cadeias reduzindo a resistência à tração percebida na Figura 5 (Santacruz, Rivadeneira, e Castro, 2015).

Ainda sobre as amostras A', através da análise de DTG, Apêndice A, os eventos de degradação da matriz apresentam três estágios com picos em 236 °C, 274 °C e 371,24 °C, picos mais elevados em comparação à amostra A. O que comprova que a metodologia empregada repercute na estabilidade térmica dos filmes

No segundo evento térmico presente na Figura 10.a, relacionado à perda da estabilidade térmica, o evento térmico de A' ocorre em temperaturas maiores quando comparado a amostra A. GLIC adicionado após a gelatinização pode ter levado à maior afastamento entre as cadeias dos polímeros reduzindo as atrações intermoleculares e, por consequência, causou redução na temperatura de decomposição do filme A (Galdeano, *et al.* 2009). Evento inverso foi percebido nas DTGs, das amostras C e D, Apêndice A, onde apresentaram picos de degradação mais elevados do que C' e D', essas amostras foram plastificadas em menor concentração e apresentaram-se com um certo grau de organização com separação de fases no DRX o que pode sugerir que houve maior interação intracadeia das hidroxilas de MB resultando em elevação na temperatura de decomposição.

Huo *et al.* (2016) estudaram a estabilidade térmica de filmes compostos por amido após a inserção na matriz de microcápsulas de QUI contendo antofloxacina. A inserção destas resultou em ligações de hidrogênio entre grupamento amino e hidroxilas da QUI com as hidroxilas do amido e plastificantes, obtendo filmes mais termicamente estáveis. Essa características corroboram com os resultados observados nos filmes obtidos no presente estudos.

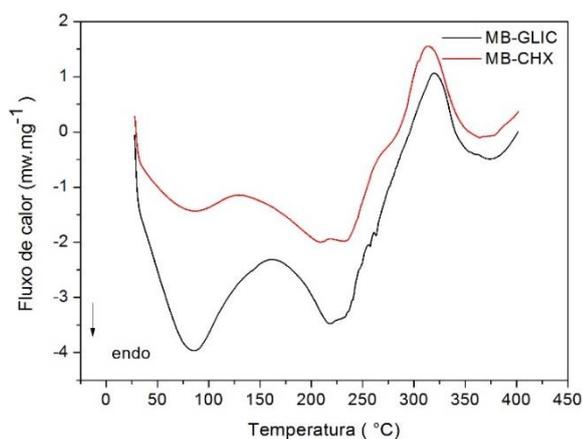
Esses resultados evidenciam mais um vez a influência da metodologia nas propriedades físico-químicas dos filmes obtidos.

3.6 CALORIMETRIA EXPLORATÓRIA DIFERENCIAL (DSC)

A análise térmica por DSC dispõe dados obtidos a partir da diferença de energia fornecida à amostra de interesse e outra de referência a qual é inerte a temperatura em um sistema de temperatura controlada. Através dessa técnica obtém-se informações acerca da miscibilidade dos materiais além de eventuais mudanças da amostra, quer física ou química, alterações no estado físico (eventos de fusão, ebulição, cristalinidade, desidratação entre outras) (Horn, 2012)

Na Figura 11 são apresentados as curvas da calorimetria exploratória diferencial dos filmes controles MB-GLIC e MB-CHX.

Figura 11- Curvas da calorimetria exploratória diferencial dos filmes controles.



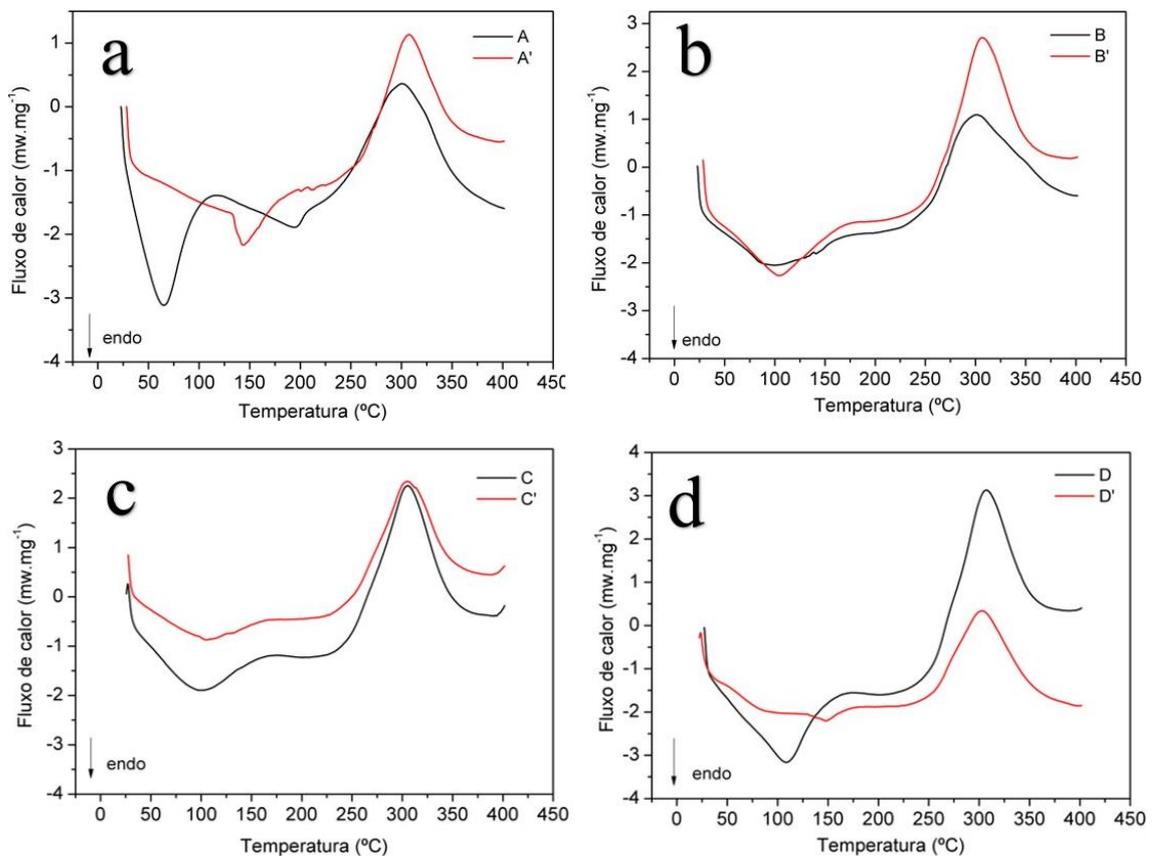
Fonte: Autor (2017).

De acordo com a Figura 11, pode-se observar três eventos exotérmicos na amostra MB-GLIC em aproximadamente 250°C, 255° e 313,74°C, os quais estão relacionados à degradação/decomposição de compostos orgânicos que constituem os filmes, conforme análise termogravimétrica descrita na seção anterior.

Assim como observado na análise termogravimétrica, ao se comparar as curvas das amostras MB CHX e MB-GLIC, Figura 11, pode-se observar um deslocamento dos picos de degradação da matriz para menores temperaturas no segundo e terceiro eventos na curva da amostra MB CHX. Isto corrobora a interação da CHX com a matriz composta apenas por MB e GLIC percebidas nas análises de DRX e TG. Além da presença de amido, taninos solúveis presentes na farinha do MB podem ter aumentado o número de sítios iônicos ativos durante a obtenção dos filmes e, dessa forma, interagido com CHX (Gomes, Nascimento, e Silva, 2016).

Na Figura 12 são apresentados as curvas de calorimetria exploratória diferencial dos filmes obtidos

Figura 12- Curvas da calorimetria exploratória diferencial dos filmes.



Fonte: Autor (2017).

Conforme a Figura 12 , pode-se observar a diferença nítida dos picos endotérmicos gerados pela curva do DSC entre as amostras, o que sugere que a sequência de adição dos reagentes, polímeros e plastificante, durante a obtenção dos filmes exerce influência em suas propriedades térmicas, principalmente na liberação de água livre dos materiais que estão associados aos picos endotérmicos em cerca de 100°C (Cordeiro, *et al.* 2016).

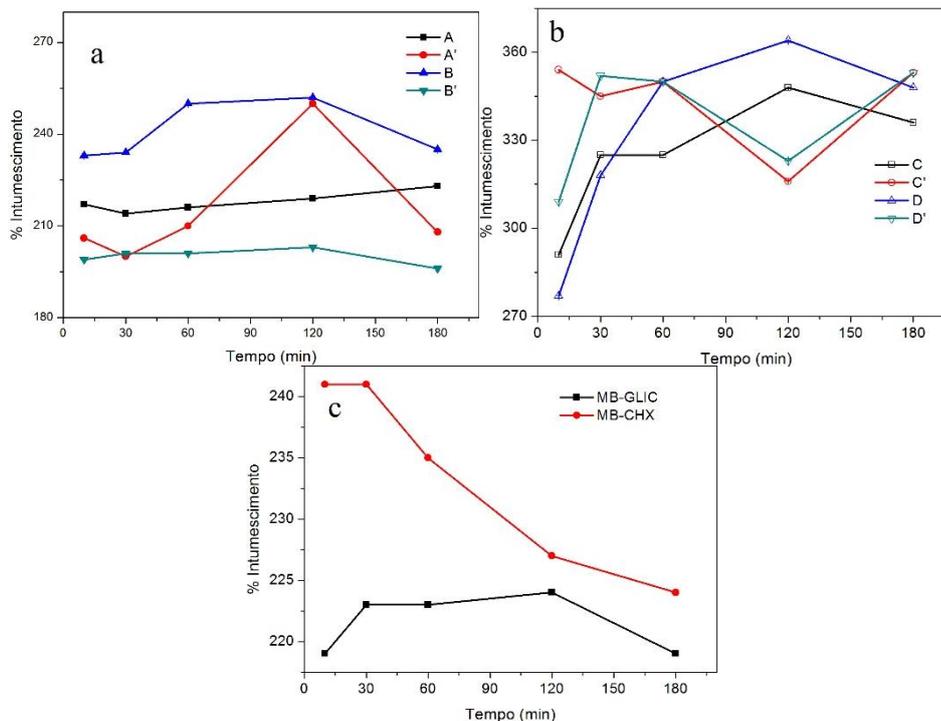
As amostras A', B', C' e D' apresentaram picos endotérmicos mais elevados quando comparados às amostras A, B, C e D, Figuras 12.a, 12.b, 12.c e 12.d. Esse comportamento pode ser atribuído às interações que ocorrem entre QUI e o amido presente no MB, pois, como descrito anteriormente, a metodologia pode ter favorecido a interação entre os grupos hidroxilas do amido gelatinizado com os grupamentos amino protonado presentes na quitosana (Xu, *et al.* 2005).

O deslocamento dos eventos exotérmicos para temperatura maiores nas amostras A' e B' em relação a A e B, Figura 12.a, 12.b, também pode ser justificados pelos mesmos motivos apresentados para os eventos endotérmicos.

3.7 PERCENTUAL DE INTUMESCIMENTO

Os valores apresentados na Figura 13 revelam que a capacidade de intumescimento das matrizes das amostras mostrou comportamentos diferentes, no entanto, favoráveis para as diversas formulações por apresentar características compatíveis com a liberação do fármaco de dentro da matriz. Observou-se que no decorrer de dez minutos todas as amostras em contato com a solução simulada de saliva atingiram percentual de intumescimento acima de 200%, revelando uma boa afinidade das matrizes com o meio hidrofílico.

Figura 13 – Percentual de intumescimento dos filmes (n=3).



Fonte: Autor (2017).

O teste de intumescimento fornece dados relevantes a respeito da dissolução do ativo presente na matriz, bem como a predisposição desta ao fenômeno da mucoadesão, uma vez que para que este evento ocorra, a matriz polimérica deve possuir a capacidade de interagir e absorver o líquido presente na mucosa para, então, favorecer o relaxamento e entrelace de cadeias para que dessa forma a matriz, filme, ancore ao muco (Nair, *et al.* 2013).

Nos tempos de 10 a 60 minutos, as amostras A' e B', Figura 13.a, apresentaram menor capacidade de absorção quando comparadas com as formulações A e B que podem estar relacionadas à metodologia de obtenção dos filmes, conforme descrito na seção 5.2.3, no qual o GLIC foi adicionado à mistura após a adição de QUI. A ordem de adição dos reagentes pode ter influenciado na hidrofiliicidade da matriz em virtude do GLIC ter estabelecido ligações com as hidroxilas livres presentes na matriz polimérica e, desta forma, o sítio hidrofóbico da molécula do GLIC pode ter dificultado a entrada de água para o filme. O Glicerol possui uma molécula altamente flexível que consegue estabelecer ligações de

hidrogênio tanto intra como intermolecular e possui cerca de 126 possíveis isômeros conformacionais (Callam, Singer, Lowary, e Hadad, 2001).

No tempo de 180 minutos, com exceção dos grupos A, C' e D', Figuras 13.a e 13.b, houve uma queda do percentual de intumescimento para os demais grupos, a perda da capacidade de absorção do filme pode ter sido ocasionada pelo afrouxamento da rede polimérica dificultando a capacidade de retenção do líquido, e para a amostras MB-CHX, Figura 13.c, esse evento ocorreu após 30 minutos de ensaio, o que comprova as aplicações do amido, como diluente, em formulações farmacêuticas (Rao, Peddie, Evans, e Song, 2011; Tang, Guan, Yao, e Zhu, 2014).

Ainda analisando o percentual de intumescimento, Figura 13.b, pode-se notar uma elevação da capacidade absorptiva para as plataformas C, C', D e D'. Tal comportamento pode ser justificado pela presença de maior quantidade de hidroxilas disponíveis por peso do polímero de MB, pois este é constituído por cerca de 28 a 35% de amilose (Bianca Chierigato . Maniglia e Tapia-Blácido, 2016). A amilose por possuir cadeia linear propicia a exposição dos grupos hidroxilas na sua parte exterior, favorecendo maior absorção de água para os filmes (Beninca, 2008). Além disso, tais amostras contém quitosana que também apresenta hidroxilas em sua estrutura e isso pode ter colaborado com a hidrofiliabilidade desses materiais.

O amido tem sido proposto nas formulações mucoadesivas como agente desintegrante das formulações. Juliano *et al.* (2004), propuseram a utilização de Carboximetilcelulose de amido associado à alginato para a liberação de diacetato de clorexidina e obteve bons resultados devido à boa capacidade de intumescimento que o polímero possuía onde o mesmo prolongou a liberação do fármaco na cavidade bucal.

Outro fator que contribui com a hidrofiliabilidade polimérica está relacionada a plastificação realizada pelo GLIC, este possui cadeia linear que permite uma melhor acomodação na rede constituída pelos polímeros rompendo as ligações de hidrogênio

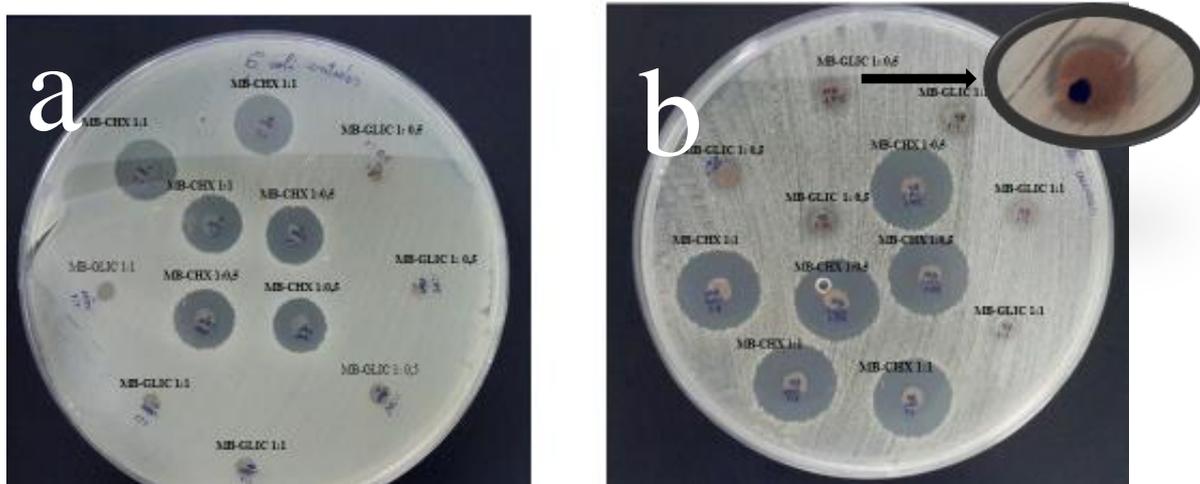
intracadeia existente nos polissacarídeos permitindo, desta forma, maior exposição de grupos hidroxilas o que facilitam a entrada da molécula de água para dentro da matriz (Mali, Grossmann, García, Martino, e Zaritzky, 2006).

Os filmes obtidos apresentaram diferentes perfis de intumescimento, podendo refletir em diferentes perfis de liberação, desde liberações imediatas à liberações prolongadas, atendendo assim a variadas necessidades de liberações.

3.8 TESTE DE SENSIBILIDADE A CLOREXIDINA POR DISCO DE DIFUSÃO

A Figura 14 apresenta os ensaios microbiológicos realizados através do teste de sensibilidade a clorexidina por disco de difusão dos filmes controles.

Figura 14- Teste de sensibilidade a clorexidina por disco de difusão dos filmes controles. (a) análise por disco de difusão dos filmes controles em placa semeada com a cepa *E. coli* (ATCC 25922) e (b) análise por disco de difusão dos filmes controles em placa semeada com a cepa *S. aureus* (ATCC 25923).



Fonte: Autor (2017).

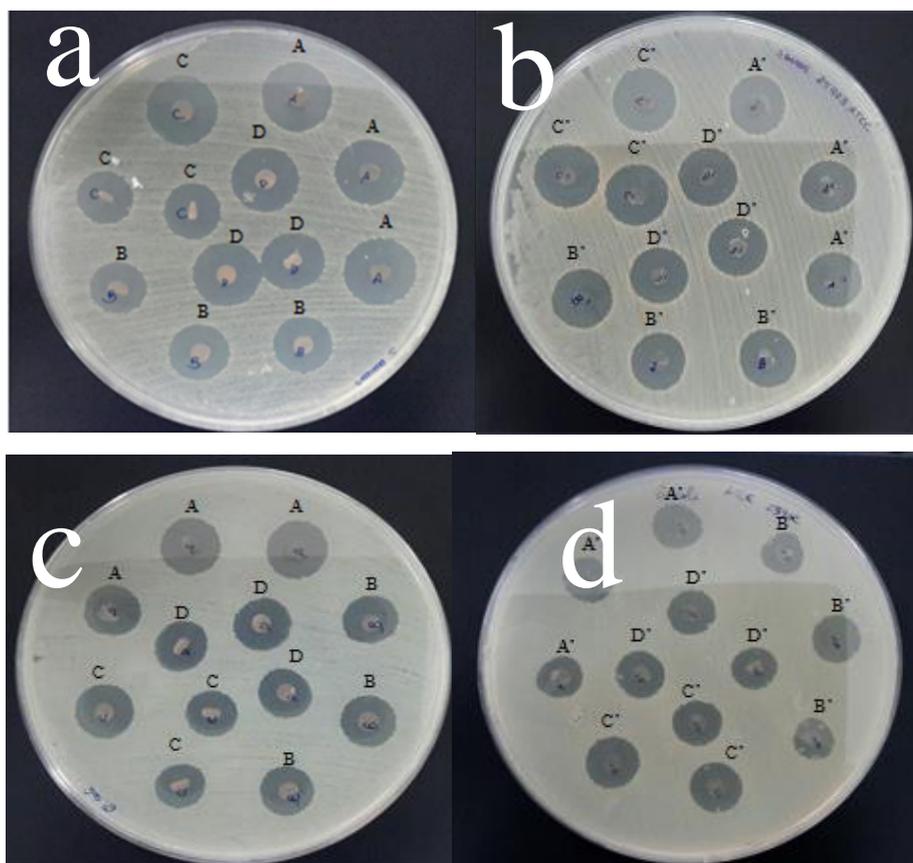
Os resultados da análise microbiológica por disco de difusão dos filmes, Figuras 14 e 15, revelaram qualitativamente a capacidade de liberação de CHX presente nas matrizes

em meio hidrofílico. Nela pode ser observado a formação do halo inibitório ao redor dos filmes, comprovando a difusão do fármaco no meio de cultura ágar Mueller Hinton.

Os resultados dos filmes controles isentos de CHX, filmes MB-GLIC 1:05 e MB-GLIC 1:1, submetidos às análises microbiológica revelaram a presença de um discreto halo inibitório para os as cepas *Staphylococcus aureus*, Figura 14.b, evidenciando a atividade antimicrobiana intrínseca do biopolímero para a cepa Gram positiva, não sendo observado o mesmo comportamento para a cepa de *Escherichia. coli* Figura 14.a.

Na Figura 15 são apresentados os filmes submetidos ao teste de sensibilidade a clorexidina por disco de difusão.

Figura 15 – Teste de sensibilidade a clorexidina por disco de difusão dos filmes.. : (a) e (b) análise por disco de difusão dos filmes em placa semeada com a cepa *S. aureus* (ATCC 25923); (c) e (d) análise por disco de difusão dos filmes em placa semeada com a cepa *E. coli* (ATCC 25922).



Fonte: Autor (2017).

Na Tabela 3 são apresentados os resultados do diâmetro do halo inibitório de CHX frente a duas cepas *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, bactérias que representam os grupo Gram positivo e Gram negativo, respectivamente.

Tabela 3 - Resultados em diâmetro de halos inibitórios por disco de difusão ($n = 6$).

Grupo	Halo inibitório (mm)	
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>
	Média ± EPM	Média ± EPM
A	20,67±0,57 ^{ac}	25,00±0,0 ^{ae}
A'	18,33±1,52 ^b	24,00±1,0 ^{ac}
B	19,33±0,57 ^{abc}	21,67±0,57 ^{bd}
B'	19,00±0,0 ^{ab}	22,67±1,15 ^{bc}
C	19,00±1,00 ^{ab}	21,00±1,00 ^d
C'	20,00±0,0 ^{abc}	24,3±1,15 ^{ac}
D	19,67±0,57 ^{abc}	23,67±0,57 ^{ac}
D'	21,00±0,0 ^c	26,67±0,57 ^{ef}
MB-CHX 1:1	19,67±0,57 ^{abc}	25,67±0,57 ^e
MB-CHX 1:0,5	21,00±0,0 ^c	27,33±0,57 ^f
MB-GLIC 1:1	00,00 ±0,00 ^d	6,00±0,00 ^g
MB-GLIC 1:0,5	00,00±0,00 ^d	8,00±0,00 ^h

*Médias com letras iguais em sobrescrito em uma mesma coluna não diferem entre si pela análise estatística. Fonte: Autor (2017).

Na Tabela 3, pode-se observar que houve diferença estatística significativa entre os grupos controles, na análise para a *Staphylococcus aureus*. O grupo controle contendo maior quantidade de GLIC (MB-CHX 1:1) apresentou menor halo inibitório quando comparado com ao que continha menor quantidade de GLIC (MB-CHX 1:0,5). E o grupo controle MB CHX 1:0,5 obteve melhor desempenho no que diz a halo inibitório em relação aos demais grupos contendo QUI em sua formulação.

Na análise para *E. coli*, Tabela 3, as amostras A e A' tiveram diferença estatística significativa entre si no diâmetro do halo inibitório. Isso se deve, possivelmente, ao caráter

menos hidrofílico da amostra A' que pode ter reduzido o perfil de liberação do ativo pelo efeito hidrofóbico estabelecido entre as ligações de hidrogênio entre grupos hidroxilas dos polímeros o filme e o GLIC, desta forma pode ter reduzido a entrada de água para o filme repercutindo em redução por difusão radial do conteúdo de CHX no meio de cultura microbiológico

A análise dos filmes isentos de CHX, MB-GLIC, Figura 14.b, apresentaram halo inibitórios para as cepas de *S. aureus*, indicando ação antimicrobiana do mesocarpo frente à cepa Gram positiva. Barroqueiro *et al.* (2016) reportaram o efeito antimicrobiano de extrato etanólico de MB em cepas de *S. aureus*, *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) e *E. faecalis*, entretanto, mas não encontraram o mesmo efeito para *E. coli*. Esses resultados naquele estudo foram atribuídos à presença de ácidos fenólicos presente no MB.

As demais amostras comportaram-se com semelhança estatística na inibição da cepa Gram negativa, Tabela 3. No entanto, foi observado que as amostras contendo menor quantidade de QUI e GLIC, amostras C, C', D e D', apresentaram resultados iguais às aquelas com maior quantidade de polímero e plastificante.

Dados presentes na literatura revelam que a QUI expressa reconhecida atividade antimicrobiana e tem seu desempenho ligado a parâmetros como grau de acetilação e peso molecular (Kong, Chen, Xing, e Park, 2010). Esse biopolímero pode atuar sinergicamente com o fármaco potencializando o seu efeito (Ferreira, *et al.* 2016). No entanto, no presente trabalho, não foi possível evidenciar estatisticamente tal efeito, uma vez que não foram confeccionados filmes compostos somente com QUI e CHX.

Apesar da possível interação apresentada nas técnicas de DRX, TG e DSC entre fármaco e matriz para as amostras MB-CHX, o desempenho desse grupo na inibição bacteriana para *S. aureus* não foi afetada se comparada àqueles grupos contendo maior quantidade de QUI. Este fato pode estar relacionado tanto ao alto grau de intumescimento

observado na seção 5.3.8 que pode ter aumentado a liberação do fármaco. Além disso, compostos com atividade antimicrobiana presentes no MB atuaram na inibição do micro-organismo como visto nas amostras controles, Figura 14.b, podendo promover uma ação sinérgica da matriz com o fármaco na inibição do desse micro-organismo.

3.9 MUCOADESÃO *EX-VIVO*

A mucoadesão é uma propriedade que representa o grau de interação do polímero com a superfície da mucosa, precisamente o muco, o que torna um fator crucial para o tempo de residência do fármaco em sítios específicos. O evento de mucoadesão compreende dois estágios o contato e consolidação. No estágio do contato, ocorre a difusão de moléculas de água, oriundas do muco, para a matriz e a consolidação só será efetivada dependendo da natureza física do polímero como peso molecular, grupo funcional, comprimento de cadeia, carga, concentração etc (Carvalho, Bruschi, Evangelista, e Gremião, 2010).

A Tabela 4 dispõe dos valores obtidos nos testes de mucoadesão *ex-vivo*.
Tabela 4 – Avaliação dos ensaios de mucoadesão *ex-vivo* por tempo de compressão.

Grupo	Tempo de compressão 20 s	Tempo de compressão 30 s
	PFD (N)/cm ² Média ± EPM	PFD (N)/cm ² Média ± EPM
A	0,029±0,006 ^{ad}	0,046±0,015 ^{ac}
A'	0,055±0,015 ^{bc}	0,051±0,010 ^{ac}
B	0,046±0,005 ^{ab}	0,055±0,015 ^{ac}
B'	0,067±0,015 ^c	0,110±0,005 ^b
C	0,020±0,006 ^{ad}	0,047±0,015 ^{ac}
C'	0,020±0,006 ^{ad}	0,038±0,010 ^{ac}
D	0,025±0,000 ^{ad}	0,063±0,017 ^{ac}
D'	0,012±0,000 ^d	0,038±0,000 ^c
MB-GLIC	0,025±0,000 ^{ad}	0,030±0,006 ^{ac}
MB-CHX	0,013±0,006 ^d	0,016±0,006 ^a

*Médias com letras iguais em sobrescrito em uma mesma coluna não diferem entre si pela análise estatística.

No ensaio *ex-vivo* de mucoadesão para as formulações propostas, Tabela 3, evidenciou-se que o desempenho de adesão dos polímeros à mucosa foi influenciada pela sequência e quantidade de adição dos polímeros e do glicerol.

Constatou-se que no tempo de compressão de 20 segundos os grupos A' e B' alcançaram valores de pico de força de destacamento (PFD) quase o dobro dos valores para as amostras A e B. Tal comportamento pode ser justificado pela menor absorção de água, verificada no teste de intumescimento, Figura 13.a, o que pode estabelecer um possível intumescimento ideal para se consolidar a adesão com picos de força maiores. O intumescimento excessivo pode ocasionar deslizamento entre as cadeias do polímero e mucosa e desta forma enfraquecer ou desfazer a adesão (Eouani, Piccerelle, Prinderre, Bourret, e Joachim, 2001).

Por outro lado, a quitosana é um biopolímero vastamente mencionado na literatura por sua capacidade de bioadesão e mesmo com a presença do mesocarpo de babaçu e sua possível interação com os grupos hidroxilas, a presença de sítios catiônicos foram suficientes para resultar na adesão com ácido siálico e resíduos de glicoproteína carregados negativamente na superfície da mucosa (Mati-Baouche, *et al.* 2014). A quitosana apresenta em sua estrutura pontos aceptores de hidrogênio maior do que os hidrogênios doadores da amilose, amilopectina e glicerol juntos (PUBCHEM, 2017).

Ainda na Tabela 4, nota-se que amostras contendo maior quantidade de MB em relação a QUI (C, C', D e D') apresentaram média de picos de força de destacamento maior do que aquelas amostras contendo somente o biopolímero (MB-GLIC e MB-CHX). Isso pode ser justificado pela presença de maior número de hidroxilas, provenientes da estrutura de MB em maior quantidade nesses filmes e das hidroxilas da estrutura da QUI, que podem estabelecer pontes de hidrogênio com os constituintes presentes no muco, além de outras formas de adesão da QUI já mencionadas (Güler, Gök, Figen, e Özgümüş, 2015).

O desempenho de adesão, Tabela 4, por tempo de compressão demonstrou melhor resultado no tempo de 30 segundos, para todas as amostras, o que demonstra a importância da investigação de diferentes tempos de compressão afim de obter os melhores resultados de mucoadesividade das formulações. Eouani, *et al.* (2001) compararam a capacidade mucoadesiva de polímeros submetidos a tempos que variaram de 30 segundos a 15 minutos de compressão e verificaram a influência do tempo de compressão e a relação com a hidratação dos polímeros e consequente exposição de grupos que favoreciam a ligação polímero-muco.

Os resultados do ensaio de mucoadesão deste trabalho são satisfatórios quando comparados ao trabalho realizado por Abruzzo *et al.* (2012), em que foram confeccionados filmes à base de QUI e gelatina como sistema de liberação de propranolol. Eles obtiveram resultados relativamente menores com valores entre $0,01 \times 10^{-5}$ N a $0,03 \times 10^{-5}$ N. O mesmo foi observado no trabalho de Cavallari; Brigidi e Fini (2015) que avaliaram géis para liberação de CHX a base de Psyllium, uma fibra vegetal derivada da semente de *Plantago ovata*, nesse trabalho os autores alcançaram em suas formulações força adesiva em cerca de $0,016$ N/cm² a $0,082$ N/cm².

É evidente que somente testes *ex-vivo* não são suficientes para descrever o desempenho mucoadesivo de polímeros, mas seus resultados se correlacionam muito bem com os resultados *in vivo* (Abruzzo, *et al.* 2012).

4. CONCLUSÃO

Este trabalho apresentou as características do polímero mesocarpo de babaçu associado à quitosana na composição de filmes mucoadesivos para liberação de fármaco em 4 formulações produzidas por metodologias diferentes, onde foi possível evidenciar a influência da metodologia no comportamento físico-químico dos filmes obtidos para os testes propostos.

A adição inicial de quitosana ao mesocarpo gelatinizado aumenta a estabilidade térmica dos filmes na proporção de polímeros e plastificantes de 1:1:1. Os mesmos apresentaram diferentes perfis de absorção em meio hidrofílico no teste de intumescimento, o que sugere diferentes possibilidades de liberação de fármacos quer seja liberação rápida ou prolongada.

Através do teste de sensibilidade a clorexidina por disco de difusão pôde-se concluir que o mesocarpo de babaçu pode ser utilizado como plataforma de liberação de fármaco e que o mesmo também possui, isoladamente, atividade antimicrobiana que pode atuar sinergicamente com a clorexidina na inibição de *S. aureus* tendo em vista que não houve interferência no desempenho do halo inibitório apesar das interações detectadas nas técnicas propostas.

Pode-se concluir ainda, que em relação à capacidade mucoadesiva, todas as amostras apresentaram melhor desempenho em tempo de compressão de 30 segundos por fornecer tempo adequado para hidratação dos filmes e estabelecer entrelace com a mucosa modelo. Em relação a outros trabalhos reportados na literatura, os resultados foram satisfatórios.

Houve melhor desempenho em pico de adesão para a amostra contendo igual quantidade de mesocarpo de babaçu e quitosana, mas com quantidade menor de plastificante (B'). Mas, no que concerne à halo inibitório e difusão do ativo, as amostras contendo maior

quantidade de mesocarpo de babaçu desempenharam melhor papel, nesse contexto, nos ensaios por disco de difusão.

Por fim, pode-se concluir que o mesocarpo de babaçu é potencialmente promissor para ser utilizado na obtenção de filmes para liberação de fármacos, por possuir boa hidrofiliabilidade, atividade antimicrobiana e o mesmo apresenta-se como uma potencial fonte renovável para produção de plataformas mucoadesivas de liberação rápida ou prolongada de fármacos.

5 REFERÊNCIAS

- ✓ Abruzzo, A., Bigucci, F., Cerchiara, T., Cruciani, F., Vitali, B., e Luppi, B. (2012). Mucoadhesive chitosan/gelatin films for buccal delivery of propranolol hydrochloride. *Carbohydrate Polymers*, 87(1), 581–588.
- ✓ Ambroggi, V., Pietrella, D., Nocchetti, M., Casagrande, S., Moretti, V., De Marco, S., e Ricci, M. (2017). Montmorillonite–chitosan–chlorhexidine composite films with antibiofilm activity and improved cytotoxicity for wound dressing. *Journal of Colloid and Interface Science*, 491, 265–272.
- ✓ Atkin, N. J., Abeysekera, R. M., e Robards, A. W. (1998). The events leading to the formation of ghost remnants from the starch granule surface and the contribution of the granule surface to the gelatinization endotherm. *Carbohydrate Polymers*, 36(2), 193–204.
- ✓ Avachat, A. M., Gujar, K. N., e Wagh, K. V. (2013). Development and evaluation of tamarind seed xyloglucan-based mucoadhesive buccal films of rizatriptan benzoate. *Carbohydrate Polymers*, 91(2), 537–542.
- ✓ Barroqueiro, E. S. B., Prado, D. S., Barcellos, P. S., Silva, T. A., Pereira, W. S., Silva, L. A., ... Guerra, R. N. M. (2016). Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2–7.
- ✓ Barros, I. D. C. F. P. (2011). Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico : pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart .). Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Piauí.
- ✓ Beninca, C. (2008). Emprego de técnicas termoanalíticas nas análises de amidos nativos e quimicamente modificados de diferentes fontes botânicas, Dissertação de Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Universidade Estadual de Ponta Grossa.
- ✓ Borges, A. F., Silva, C., Coelho, J. F. J. J., e Simões, S. (2015). Oral films: Current status and future perspectives: I - Galenical development and quality attributes. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 206, 1–19.
- ✓ Callam, C. S., Singer, S. J., Lowary, T. L., e Hadad, C. M. (2001). Computational analysis of the potential energy surfaces of glycerol in the gas and aqueous phases: effects of level of theory, basis set, and solvation on strongly intramolecularly hydrogen-bonded systems. *Journal of the American Chemical Society*, 123(47), 11743–54.

- ✓ Carlstedt, J., Wojtasz, J., Fyhr, P., e Kocherbitov, V. (2015). Understanding starch gelatinization: The phase diagram approach. *Carbohydrate polymers*, 129, 62–9.
- ✓ Carvalho, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., e Gremião, M. P. D. (2010). Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(1), 1–17.
- ✓ Castelló, M. L. . (2009). Estudo da glicerina por Análises Térmicas. Dissertação de Mestrado em Ciências. Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- ✓ Cavallari, C., Brigidi, P., e Fini, A. (2015). Ex-vivo and in-vitro assessment of mucoadhesive patches containing the gel-forming polysaccharide psyllium for buccal delivery of chlorhexidine base. *International Journal of Pharmaceutics*, 496(2), 593–600.
- ✓ Chinta, D. P., Katakam, P., Murthy, V. S. N., e Newton, M. J. (2013). Formulation and in-vitro evaluation of moxifloxacin loaded crosslinked chitosan films for the treatment of periodontitis. *Journal of Pharmacy Research*, 7(6), 483–490.
- ✓ Cordeiro, M. S. F., Silva, C. M. B., Vieira, A. C. Q. M., Nadvorny, D., Sá, L. L. F., Souza, F. R. L., ... Soares-Sobrinho, J. L. (2016). Biopolymers and pilocarpine interaction study for use in drug delivery systems (DDS). *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1777–1785.
- ✓ Dhawan, S., Singla, A. K., e Sinha, V. R. (2004). Evaluation of mucoadhesive properties of chitosan microspheres prepared by different methods. *AAPS PharmSciTech*, 5(4), 122–128
- ✓ Dias, M. V. (2013). Filmes a base de quitosana incorporados com α -tocoferol e montmorilonita para aplicação em embalagens funcional e antioxidante. Tese de Doutorado em Ciência dos Alimentos. Universidade Federal de Lavras.
- ✓ Eouani, C., Piccerelle, P., Prinderre, P., Bourret, E., e Joachim, J. (2001). In-vitro comparative study of buccal mucoadhesive performance of different polymeric films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 52(1), 45–55.
- ✓ Ferrari, R. A., e Soler, M. P. (2015). Obtention and characterization of coconut babassu derivatives. *Scientia Agricola*, 72(4), 291–296.
- ✓ Ferreira, M. O. G., Leite, L. L. R., de Lima, I. S., Barreto, H. M., Nunes, L. C. C., Ribeiro, A. B., ... da Silva Filho, E. C. (2016). Chitosan Hydrogel in combination with Nerolidol for healing wounds. *Carbohydrate Polymers*, 152, 409–418.
- ✓ Gava, A. J., Silva, C. A. B., e Frias, J. R. G. (2011). Estudo Termogravimétrico e das propriedades nutricionais do mesocarpo de babaçu (*Orbignya Speciosa*) em adição ao

pão. *ACTA Tecnológica*, 6(2), 12–17.

- ✓ Godbillot, L., Dole, P., Joly, C., Roge, B., e Mathlouthi, M. (2006). Analysis of water binding in starch plasticized films. *Food Chemistry*, 96(3), 380–386.
- ✓ Gomes, M. S. S. O., Nascimento, J. R., e Silva, M. G. O. (2016). Mesocarpo de babaçu (*orbinya* sp) como adsorvente do dodecil benzeno sulfonato de sódio (SDBS), 32(7).
- ✓ Güler, M. A., Gök, M. K., Figen, A. K., e Özgümüş, S. (2015). Swelling, mechanical and mucoadhesion properties of Mt/starch-g-PMAA nanocomposite hydrogels. *Applied Clay Science*, 112–113, 44–52.
- ✓ Hassan, M. A., Barakat, N. S., El-Badry, M., e Shehata, S. M. (2011). Formulation and in vitro/in vivo evaluation of naproxen mucoadhesive buccal patches for local effect. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 21(5), 423–431.
- ✓ Higioka, A. S., e Barzotto, L. I. M. (2013). Desenvolvimento e controle físico-químico de sabonete líquido com digluconato de clorexidina. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences Rev Ciênc Farm Básica Apl*, 34(4), 537–543.
- ✓ Horn, M. M. (2012). Blendas e filmes de quitosana/amido de milho: estudo da influência da adição de polióis, oxidação do amido e razão amilose/amilopectina nas suas propriedades. Tese de Doutorado em Química. Instituto de Química de São Carlos.
- ✓ Huo, W., Xie, G., Zhang, W., Wang, W., Shan, J., Liu, H., e Zhou, X. (2016). Preparation of a novel chitosan-microcapsules/starch blend film and the study of its drug-release mechanism. *International Journal of Biological Macromolecules*, 87, 114–122.
- ✓ Juliano, C., Gavini, E., Cossu, M., Bonferoni, M. C., e Giunchedi, P. (2004a). Mucoadhesive alginate matrices containing sodium carboxymethyl starch for buccal delivery: in vitro and in vivo studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 14(2), 159–163.
- ✓ Juliano, C., Gavini, E., Cossu, M., Bonferoni, M. C., e Giunchedi, P. (2004b). Mucoadhesive alginate matrices containing sodium carboxymethyl starch for buccal delivery: in vitro and in vivo studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 14(2), 159–163.
- ✓ Kong, M., Chen, X. G., Xing, K., e Park, H. J. (2010). Antimicrobial properties of chitosan and mode of action: A state of the art review. *International Journal of Food Microbiology*, 144(1), 51–63.

- ✓ Kumar, A., Vimal, A., e Kumar, A. (2016). Why Chitosan? From properties to perspective of mucosal drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, 615–622.
- ✓ Liu, H., Adhikari, R., Guo, Q., e Adhikari, B. (2013). Preparation and characterization of glycerol plasticized (high-amylose) starch–chitosan films. *Journal of Food Engineering*, 116(2), 588–597.
- ✓ Mahecha, A., María, M., Blácido, T., Rita, D., e Cecilia, M. F. (2011). Microfibras e Nanofibras de Celulose Obtidas de Fontes Vegetais. *Revista Especializada en Ingeniería de Procesos en Alimentos y Biomateriales*, 5, 11–28.
- ✓ Mali, S., Grossmann, M. V. E., García, M. A., Martino, M. N., e Zaritzky, N. E. (2006). Effects of controlled storage on thermal, mechanical and barrier properties of plasticized films from different starch sources. *Journal of Food Engineering*, 75(4), 453–460.
- ✓ Maniglia, B. C. ., e Tapia-Blácido, D. R. (2016). Isolation and characterization of starch from babassu mesocarp. *Food Hydrocolloids*, 55, 47–55.
- ✓ Maniglia, B. C., Tessaro, L., Lucas, A. A., e Tapia-Blácido, D. R. (2017). Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. *Food Hydrocolloids*, 70, 383–391.
- ✓ Mansuri, S., Kesharwani, P., Jain, K., Jain, N. K., e Tekade, R. K. (2016). Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *Reactive and Functional Polymers*, 100, 151–172.
- ✓ Mati-Baouche, N., Elchinger, P.-H., de Baynast, H., Pierre, G., Delattre, C., e Michaud, P. (2014). Chitosan as an adhesive. *European Polymer Journal*, 60, 198–212.
- ✓ Nair, A. B., Kumria, R., Harsha, S., Attimarad, M., Al-Dhubiab, B. E., e Alhaider, I. A. (2013). In vitro techniques to evaluate buccal films. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 166(1), 10–21.
- ✓ Oksman, K., Mathew, A. P., Långström, R., Nyström, B., e Joseph, K. (2009). The Influence of Fibre Microstructure on Fibre Breakage and Mechanical Properties of Natural Fibre Reinforced Polypropylene. *Composites Science and Technology*, 69(11–12), 1847–1853.
- ✓ Oliveira de Moraes, J., Scheibe, A. S., Augusto, B., Carciofi, M., e Laurindo, J. B. (2015). Conductive drying of starch-fiber films prepared by tape casting: Drying rates and film properties. *LWT - Food Science and Technology*, 64(1), 356–366.
- ✓ Patel, J. B. ., Cockerill, F. R. ., Bradford, P. A. ., e Eiopoulos, G. M. . (2015). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved

Standard (Twelfth Ed).

- ✓ Rao, S., Peddie, F. ;, Evans, A. M. ., e Song, Y. (2011). Particle size reduction to the nanometer range: a promising approach to improve buccal absorption of poorly water-soluble drugs. *International Journal of Nanomedicine*, 6, 1245–1251.
- ✓ Ren, L., Yan, X., Zhou, J., Tong, J., e Su, X. (2017). ARTICLE IN PRESS G Model Influence of chitosan concentration on mechanical and barrier properties of corn starch/chitosan films. *J. Biol. Macromol. International Journal of Biological Macromolecules International Journal of Biological Macromolecules*.
- ✓ Ryu, J. H., Hong, S., e Lee, H. (2015). Bio-inspired Adhesive Catechol-conjugated Chitosan for Biomedical Applications: A Mini Review. *Acta biomaterialia*.
- ✓ Santacruz, S., Rivadeneira, C., e Castro, M. (2015). Edible films based on starch and chitosan. Effect of starch source and concentration, plasticizer, surfactant's hydrophobic tail and mechanical treatment. *Food hydrocolloids*, 49, 8994.
- ✓ Souza, M. H. S. L., Monteiro, C. A., Figueredo, P. M. S., Nascimento, F. R. F., e Guerra, R. N. M. (2011). Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 133(1), 1–5.
- ✓ Stegemann, S., Gosch, M., e Breitzkreutz, J. (2012). Swallowing dysfunction and dysphagia is an unrecognized challenge for oral drug therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 430(1), 197–206.
- ✓ Tabary, N., Chai, F., Blanchemain, N., Neut, C., Pauchet, L., Bertini, S., ... Martel, B. (2014). A chlorhexidine-loaded biodegradable cellulosic device for periodontal pockets treatment. *Acta Biomaterialia*, 10, 318329.
- ✓ Tang, C., Guan, Y.-X., Yao, S.-J., e Zhu, Z.-Q. (2014). Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation. *International journal of pharmaceutics*, 473(1–2), 434–41.
- ✓ Xu, Y. X., Kim, K. M., Hanna, M. A., e Nag, D. (2005). Chitosan–starch composite film: preparation and characterization. *Industrial Crops and Products*, 21(2), 185–192.
- ✓ Zanatta, F. B., e Rosing, C. K. (2007). Clorexidina : Mecanismos de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. *Scientific-A*, 1(2), 35–43.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os resultados obtidos na parte experimental desta pesquisa, algumas sugestões e perspectivas para trabalho futuro devem ser destacadas:

- Vinculação a um programa de doutorado que aprove e fomente a continuação desse projeto;
- Aperfeiçoar as formulações desenvolvidas e realizar estudos de estabilidade dos filmes;
- Realização de testes de segurança e eficácia em modelos animais;
- Desenvolver artigos e patentes para que o trabalho seja consolidado.

APÊNDICE

APÊNDICE A - DTG DOS FILMES E PÓS

