



PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI  
– PONTO FOCAL –

**Obtenção e caracterização de filmes a base de  
mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose  
para fins biotecnológicos**

**Antonia de Sousa Leal**

Teresina - PI

2017

**ANTONIA DE SOUSA LEAL**

**Obtenção e caracterização de filmes a base de mesocarpo de  
babaçu e carboximetilcelulose para fins biotecnológicos**

Tese de Doutorado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO do Ponto Focal Piauí na Universidade Federal do Piauí como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Lívio César C. Nunes

Teresina - PI

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

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

L435o      Leal, Antonia de Sousa.  
                Obtenção e caracterização de filmes a base de  
                mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose para fins  
                biotecnológicos / Antonia de Sousa Leal. – 2017.  
                133 f.

                Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade  
                Federal do Piauí, Rede Nordeste de Biotecnologia,  
                Teresina, 2017.  
                “Orientador: Prof. Dr. Lívio César C. Nunes”.

                1. Biotecnologia. 2. Mesocarpo de babaçu. 3. Filmes.  
                4. Carboximetilcelulose. I. Título.

CDD 660.6

## FOLHA DE APROVAÇÃO – DEFESA DE TESE

**ALUNO:** Antônia de Sousa Leal

**TÍTULO DO PROJETO:** "Obtenção e caracterização de filmes a base de mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose para fins biotecnológicos"

**PROFESSOR ORIENTADOR:** Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes

BANCA EXAMINADORA:	CONCEITO	ASSINATURA
Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes – UFPI (Presidente)	<u>SATISFATÓRIO</u>	<u>Lívio Cesar</u>
Profa. Dra. Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva - UFPI (Examinadora)	<u>Satisfatório</u>	<u>Ana Paula dos Santos Correia Lima da Silva</u>
Prof. Dr. Evaldo Hipólito de Oliveira – UFPI (Examinador)	<u>SATISFATÓRIO</u>	<u>Evaldo Hipólito de Oliveira</u>
Profa. Dra. Eliana Campêlo Lago – UNINOVAFAPI (Examinadora)	<u>Satisfatório</u>	<u>Eliana Campêlo Lago</u>
Profa. Dra. Geandra Batista Lima Nunes - UFPI (Examinadora)	<u>Satisfatório</u>	<u>Geandra B. Lima Nunes</u>

**DATA DA AVALIAÇÃO:** 30 de agosto de 2017.

**HORÁRIO:** 14:00h

**LOCAL:** Auditório do Núcleo Integrado de Morfologia e Pesquisas com Células-tronco (NUPCelt/UFPI).

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

Àquele que é capaz de fazer infinitamente mais do  
que tudo o que pedimos ou pensamos, de acordo  
com o seu poder que atua em nós”  
(Efésios 3:20)

***“Fez infinitamente mais por mim”.***

*Dedico esta tese, primeiramente à Deus, sempre presente em minha vida. Dedico ainda aos meus pais Paulo e Anita, meu esposo Adelson pelo apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de incerteza, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos. E também, ao meu filho Pedro Gabriel por ser meu maior presente motivador para conclusão desse trabalho.*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Lívio César Cunha Nunes, Prof. Dr. José Arimateia Dantas Lopes e ao Prof. Dr. Davi da Silva pela orientação e oportunidade de aprender e crescer como pesquisadora ao me aceitarem como orientanda, e por quem sempre terei uma grandiosa admiração e serei eternamente grata.

A todos os colegas do Laboratório de Inovação Tecnológica e Empreendedorismo: Medicamentos e Correlatos (LITE) que direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desta tese, em especial à Grasielly Rocha e Ricardo Araújo, pela valiosa ajuda nos ensaios experimentais.

A todos os colaboradores/parceiros do Laboratório de Cancerologia Experimental - LABCÂNCER, Laboratório de Produtos Naturais - LPN, Laboratório de Geoquímica Orgânica - LAGO, Laboratório de Biodiesel e Materiais - LBM, Laboratório de *Leishmania* do Núcleo de Pesquisas em Plantas Medicinais - NPPM, Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados - LIMAV, Departamento de FARMÁCIA, e da Farmácia Escola pela realização de análises fundamentais para conclusão dessa tese.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Rede Nordeste – RENORBIO pelo conhecimento adquirido nos ensinamentos das disciplinas ministradas.

À secretaria e coordenação do RENORBIO, ponto focal Piauí na Universidade Federal do Piauí - UFPI, pelas orientações fornecidas sobre matrículas, disciplinas, reuniões, qualificação e defesa de tese.

Aos Professores Edson Cavalcante, Graça Medeiros e Ana Paula Silva pelas sugestões dadas durante o Exame de Qualificação.

Aos colegas docentes do Curso de Ciências da Natureza da Universidade Federal do Maranhão - UFMA/*Campus* de Grajaú, do qual faço parte, que compreenderam a importância do doutorado para meu crescimento profissional aprovando meu pedido de afastamento para concluí-lo.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho: **MUITO OBRIGADA!**

LEAL, A.S. **Obtenção e caracterização de filmes a base de mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose para fins biotecnológicos**. 2017.133f. Tese (Pós-Graduação em Biotecnologia, Rede Nordeste de Biotecnologia - RENORBIO). Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina-Piauí.

## RESUMO

O amido é matéria prima abundante e apresenta possibilidade de modificação química e física e forma filmes. Pode ser extraído de diversas fontes vegetais e o fruto da espécie *Orbignya sp.*, palmeira abundante no estado do Piauí e Maranhão, é constituído de mesocarpo e pode ser considerado uma fonte interessante de amido para a obtenção de filmes. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo obter filmes a partir do mesocarpo de babaçu (MB), com a perspectiva de aplicação como dispositivo para liberação do ácido tânico. Foi realizado primeiramente um estudo bibliográfico nas bases de artigos (*Scopus, Web of Science, Pubmed e Science Direct*) e patentes (*Derwent Innovations Index*) sobre o uso do amido em formulações de dispositivos de liberação de drogas (Capítulo 1). Constatou-se que o amido de diferentes fontes vegetais e/ou modificado é utilizado na formulação de dispositivos poliméricos com formas farmacêuticas variadas, tais como comprimidos, micro e nanopartículas, hidrogéis, filmes, emulsão, micelas. Com base nesta pesquisa, observou-se que o uso do mesocarpo de babaçu natural ou modificado na formulação de filmes e aplicados como matriz de liberação de ácido tânico não foi relatado na literatura científica. Então, no Capítulo 2 avaliou-se a despigmentação da farinha de mesocarpo e seu uso na obtenção de filmes e incorporação do ácido tânico na matriz polimérica. Para efeito de comparação também foram avaliados filmes de mesocarpo natural e misturas com carboximetilcelulose (CMC). Os filmes foram obtidos pela técnica de *casting* e caracterizados por infravermelho, DRX, MEV, análise térmica e avaliadas suas propriedades antioxidante, antimicrobiana e citotoxicidade. Também, foi investigada a cinética de liberação do ácido tânico e o poder de intumescimento dos filmes (Capítulo 3). Os resultados confirmaram o elevado teor de amido no mesocarpo de babaçu, sendo que a farinha despigmentada apresentou um aumento no teor de amido de  $23,05 \pm 8,98\%$ , exibiu redução no teor de compostos fenólicos ( $582,70 \pm 3,29$  para  $18,44 \pm 1,60$  mg EAG/100 g) e atividade antioxidante ( $86,86 \pm 0,87\%$  para  $1,20 \pm 0,16\%$ ) em relação a farinha natural. No entanto, os filmes da farinha branqueada com ácido tânico incorporado apresentaram aumento no teor de fenóis totais ( $15,26 \pm 2,77$  para  $573,13 \pm 5,83$  mg EAG/100 g). O filme MB-CMC apresentou poder de intumescimento que variou de 289,85% (30 min) a 449, 15% (24h). Após o tempo de 24 h, o filme MB-CMC liberou 71,01% de ácido tânico, enquanto o filme MB e o filme CMC liberou 53,03% e 33,72%, respectivamente. O filme MB-CMC exibiu efeito citotóxico para as linhagens tumorais S180 e HL-60 com redução de  $91,86 \pm 9,97\%$  e  $29,59 \pm 8,39\%$  das células metabolicamente ativas, respectivamente. E não exibiu efeito tóxico para células normais (PBMC). Contra formas promastigotas de *Leishmania major*, este filme inibiu 100% do seu crescimento. Conclui-se que o mesocarpo de babaçu apresentou potencial para obtenção de filmes bioativos e compatibilidade na mistura com carboximetilcelulose. Filmes a base de mesocarpo despigmentado é um biomaterial promissor, que pode ser utilizado como plataforma de liberação de fármacos.

**PALAVRAS-CHAVES:** Mesocarpo de babaçu, Carboximetilcelulose, Filmes, Ácido Tânico, Sistema de Liberação de Fármaco.



LEAL, A.S. **Production and characterization of babassu mesocarp and carboxymethylcellulose films for biotechnological purposes.** 2017.133p. Thesis (Post-graduation in Biotechnology, Northeast Network of Biotechnology - RENORBIO). Federal University of Piauí (UFPI), Teresina-Piauí.

## ABSTRACT

Starch is abundant raw material and presents the possibility of chemical and physical modification and forms films. It can be extract from several plant sources, the fruit of the species *Orbignya* sp., abundant palm tree in the state of Piauí, and Maranhão, is constitute of mesocarp and can be consider an interesting source of starch to obtain films. In this context, the present study aimed to obtain films from the babassu mesocarp (MB), with the perspective of the application as a device for the release of tannic acid. A literature review on the use of starch in formulations of drug delivery devices (Chapter 1) was conduct first in the literature bases (*Scopus, Web of Science, Pubmed and Science Direct*) and patents (*Derwent Innovations Index*). It has been found that starch from different plant sources and/or modified is used in the formulation of polymeric devices with various pharmaceutical forms, such as tablets, micro, and nanoparticles, hydrogels, films, emulsion, micelles. Based on this research, it was observed that the use of natural or modified babassu mesocarp in the formulation of films and applied as a tannic acid release matrix was not reported in the scientific literature. Then, in Chapter 2, the depigmentation of the mesocarp flour and its use in the production of films and incorporation of the tannic acid in the polymer matrix were evaluate. For comparison purposes, natural mesocarp films and mixtures with carboxymethyl cellulose (CMC) were also evaluates. The films were obtained by the casting technique and characterized by infrared, DRX, MEV, thermal analysis and evaluated its antioxidant, antimicrobial and cytotoxicity properties. In addition, the kinetics of tannic acid release and the swelling power of the films (Chapter 3) were investigate. The results confirmed the high starch content in the babassu mesocarp, and the depigmented flour showed an increase in the starch content of  $23.05 \pm 8.98\%$ , a decrease in the phenolic compounds content ( $582.70 \pm 3.29$  to  $18.44 \pm 1.60$  mg GAE/100 g) and antioxidant activity ( $86.86 \pm 0.87\%$  to  $1.20 \pm 0.16\%$ ) relative to natural flour. However, films of the bleached flour with incorporated tannic acid showed an increase in total phenol content ( $15.26 \pm 2.77$  to  $573.13 \pm 5.83$  mg EAG / 100 g). The MB-CMC film showed swelling power ranging from 289.85% (30 min) to 449, 15% (24h). After 24 hr, the MB-CMC film released 71.01% tannic acid, while the MB film and the CMC film released 53.03% and 33.72%, respectively. The MB-CMC film exhibited a cytotoxic effect for the S180 and HL-60 tumor lines with a reduction of  $91.86 \pm 9.97\%$  and  $29.59 \pm 8.39\%$  of the metabolically active cells, respectively. Moreover, showed no toxic effect to normal cells (PBMC). Against *Leishmania major* promastigotes, this film inhibited 100% of its growth. It was conclude that the babassu mesocarp presented the potential for bioactive films and compatibility in the mixture with carboxymethyl cellulose. Depigmented mesocarp based films are a promising biomaterial that can be used as a drug delivery platform.

**KEYWORDS:** Babassu mesocarp, Carboxymethyl cellulose, Films, Tannic Acid, Drug Delivery System.

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

3T3-L1	Linhagem de fibroblastos de camundongos
ABTS <sup>•+</sup>	(2,2-azinobis-[3-etil-benzotiazolin-6-ácido sulfônico])
AM-CMC	Amido-Carboximetilcelulose
AT	Ácido Tânico
ATCC	Coleção de culturas celulares americana
CMC	Carboximetilcelulose
DPPH <sup>•</sup>	1,1-difenil-2-picrilhidrazil
HepG2	Linhagem celular hepatocarcinoma humano
HL-60	Células de Leucemia Promielocítica Humana
MB	Mesocarpo de Babaçu
MBB	Mesocarpo de Babaçu Branqueado
MBB-CMC	Mesocarpo de Babaçu Branqueado-Carboximetilcelulose
MBN	Mesocarpo de Babaçu Natural
MBN-CMC	Mesocarpo de Babaçu Natural-Carboximetilcelulose
MCF-7	Linhagem celular de adenocarcinoma de mama humano
MPEG	Metóxi-poli(etileno glicol)
OSA	Anidrido octenilsuccínio
PBMC	Células Mononucleares do Sangue Periférico
PEO	Poli(óxido de etileno)
QbD	Abordagem de Qualidade por Design
RAW 264,7	Células de Macrófagos
S180	Células Sarcoma 180

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

<b>Figura 1.</b> Reação esquemática de obtenção da carboximetilcelulose de sódio.....	23
<b>Figura 2.</b> Representação da cadeia de amilose (A) e amilopectina (B) .....	24
<b>Figura 3.</b> Palmeira de babaçu ( <i>Orbignya sp.</i> ) na região de Água Branca-PI e cacho de cocos em destaque.....	27
<b>Figura 4.</b> Partes do coco babaçu .....	28
<b>Figura 5.</b> Estrutura química do ácido tânico.....	30

### CAPITULO 1

<b>Figura 1.</b> Artigos baseados em amido na composição de sistemas de liberação de drogas.....	42
<b>Figura 2.</b> Classes terapêuticas de drogas incorporadas em hidrogeis.....	49

### CAPITULO 2

<b>Figura 1.</b> Esquema do processo de despigmentação da farinha de mesocarpo de babaçu.....	82
<b>Figura 2.</b> Farinhas do mesocarpo de babaçu e seus respectivos filmes.....	87
<b>Figura 3.</b> Espectros de FTIR das farinhas de mesocarpo de babaçu e filmes.....	89
<b>Figura 4.</b> Difratoogramas de raios-X das farinhas de mesocarpo de babaçu e filmes.....	91
<b>Figura 5.</b> Micrografias das farinhas de mesocarpo de babaçu e filmes.....	93
<b>Figura 6.</b> Termogramas DSC das farinhas de mesocarpo de babaçu e filmes.....	94

### CAPITULO 3

<b>Figura 1.</b> Fluxograma descritivo dos passos de obtenção dos filmes a base de mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose.....	107
<b>Figura 2.</b> Espectros de FTIR de: (a) ácido tânico; (b) farinha MB; (c) CMC puro; (d) filme MB; (e) filme MB-CMC; (f) filme CMC.....	115
<b>Figura 3.</b> Índice de Intumescimento.....	117
<b>Figura 4.</b> Perfil de liberação do ácido tânico em filmes poliméricos durante cinética de liberação <i>in vitro</i> de 24 horas.....	119

<b>Figura 5.</b> Percentual de células metabolicamente ativas de PBMC (a); S180 (b) e Linhagem HL-60 (c) após 72 h de exposição com as amostras testes na concentração de 100 µg.mL <sup>-1</sup> .....	124
<b>Figura 6.</b> Percentual de inibição de crescimento das formas promastigotas de Leishmania major (A) e viabilidade celular para macrófagos (B) sobre efeitos de concentração de ácido tânico e biofilmes.....	126
<b>Figura 7.</b> Viabilidade celular de eritrócitos sobre efeitos de concentração de ácido tânico e filmes.....	128

## LISTA DE TABELAS

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

<b>Tabela 1.</b> Vantagens dos Sistemas de Liberação de Fármacos.....	19
---	----

### CAPITULO 1

<b>Tabela 1.</b> Histórico de pesquisa nas bases de dados de artigos e patentes.....	40
<b>Tabela 2.</b> Droga, fonte vegetal e tipo de modificação do amido para formulação de comprimidos.....	43
<b>Tabela 3.</b> Forma e tamanho de nanopartículas, droga incorporada, fonte vegetal e tipo de modificação do amido para formulação de nanopartículas.....	45
<b>Tabela 4.</b> Patentes depositadas que utilizaram amido em dispositivos de liberação de fármacos ( <i>Derwent Innovations Index</i> ).....	61

### CAPITULO 2

<b>Tabela 1.</b> Composição dos filmes obtidos a partir da farinha de mesocarpo de babaçu.....	83
<b>Tabela 2.</b> Composição centesimal das farinhas de mesocarpo de babaçu.....	88
<b>Tabela 3.</b> Dados de eventos térmicos analisados por DSC e da bioatividade <i>in vitro</i> da farinha e filmes de mesocarpo de babaçu .....	95

### CAPITULO 3

<b>Tabela1.</b> Parâmetros cinéticos da liberação de AT dos filmes MB, CMC e mistura MB-CMC para diferentes modelos em condições ótimas (pH 7,4, 37 °C).....	120
<b>Tabela 2.</b> Percentual de inibição dos radicais DPPH <sup>•</sup> e ABTS <sup>•+</sup> e halo de inibição bacteriano dos filmes.....	122

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
2.1. Geral.....	18
2.1. Específicos .....	18
<b>3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....</b>	<b>19</b>
3.1 Sistema de Liberação de Drogas .....	19
3.2. Agentes Poliméricos.....	21
3.2.1. Carboximetilcelulose sódica .....	22
3.2.2. Amido .....	24
3.2.2.1. Mesocarpo de Babaçu.....	27
3.3. Ácido tânico.....	30
Referências .....	32
<b>CAPITULO 1. Dispositivos poliméricos a base de amido para sistema de liberação de fármacos: Revisão.....</b>	<b>37</b>
1. Introdução... ..	38
2. Metodologia.....	39
3. Resultados e Discussão .....	41
4. Conclusão .....	66
Referências .....	66
<b>CAPITULO 2. Uso do mesocarpo de <i>Orbignya sp.</i> (babaçu) modificado para obtenção de matrizes poliméricas para liberação de drogas.....</b>	<b>78</b>
1. Introdução... ..	79
2. Materiais e Métodos .....	81
3. Resultados e Discussão .....	86
4. Conclusão .....	97
Referências .....	98
<b>CAPITULO 3. Propriedades antioxidante, antibacteriana e citotoxicidade de filmes à base de mesocarpo de <i>Orbignya sp.</i> e carboximetilcelulose como matriz de liberação de ácido tânico.....</b>	<b>103</b>
1. Introdução.....	104
2. Materiais e Métodos.....	106

3. Resultados e Discussão .....	114
4. Conclusão.....	128
Referências.....	129
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>133</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A pesquisa farmacêutica está focada no desenvolvimento de novos Sistemas de Liberação de Fármaco, que é definido como um sistema de administração desenvolvido para prolongar ou retardar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentar sua concentração plasmática e controlar a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios ativos (HAMIDIAN; TAVAKOLI, 2016). Em razão disto, nos últimos anos, a introdução de novos materiais poliméricos para formulação de dispositivos de liberação de fármacos tornou-se mais expressiva, contribuindo para o crescimento da produção e utilização de materiais sintéticos e alguns polímeros naturais (CASAS et al., 2009).

Dentre os polímeros utilizados em sistemas de liberação de fármacos, o amido vem se destacando por apresentar baixo custo, abundância e ser um biopolímero de origem natural que pode ser metabolizado pelo corpo humano. Além disso, é relativamente inerte e não reage com muitas substâncias biologicamente ativas, o que favorece sua aplicação no desenvolvimento de dispositivos biomédicos (CASAS et al., 2009).

O amido é um polissacarídeo amplamente utilizado em diversas áreas da indústria alimentícia, têxtil, farmacêutica, cosmético ou plástico (SANTANA; MEIRELES, 2014). As principais fontes naturais de amido são milho, arroz, batata e mandioca (LEVINA; RAJABI-SIAHBOOMI, 2004). No entanto, a viabilidade do uso de novos amidos provenientes de fontes não convencionais como resíduos ou subprodutos agroindustriais para aplicação comercial pode proporcionar redução de custos de matéria prima nas indústrias (ALCÁZAR-ALAY; MEIRELES, 2015).

O mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*) é uma farinha amilácea com potencial aplicação como fonte de amido não convencional. O fruto da espécie *Orbignya sp.* é formado por quatro partes: o epicarpo, mesocarpo, endocarpo e amêndoa. O epicarpo é a camada externa fibrosa que envolve a camada secundária amilácea (o mesocarpo) e, como núcleo do fruto, há o endocarpo sendo uma camada lenhosa que recobre a amêndoa (CARRAZZA; ÁVILA; SILVA, 2012).

O epicarpo e o endocarpo podem ser utilizados como combustível e o mesocarpo é usado como alimento, mas é a amêndoa que mantém o valor comercial do fruto e as demais partes do coco são subutilizadas como biomassa. Em alguns casos, todo fruto é carbonizado para produção de carvão para indústria de



ferro fundido (TEIXEIRA, 2008). Estudos reportaram uma série de experimentos realizados em uma planta industrial de produção de etanol, onde os resultados mostraram o rendimento de conversão do mesocarpo de babaçu em etanol de até 97%, confirmando o potencial da utilização desse biomaterial para produção de etanol, devido ao seu alto teor de amido na sua composição (BARUQUE FILHO; BARUQUE; SANT'ANNA, 2000).

A farinha de babaçu é obtida a partir do esmagamento mecânico do mesocarpo, possui coloração acastanhada devido à presença de taninos e quando processada industrialmente, apresenta teor médio de 50% de amido (BARUQUE FILHO; BARUQUE; SANT'ANNA, 2000). Há poucos relatos sobre a utilização da farinha do mesocarpo de babaçu na obtenção de filmes, principalmente no que tange a formulação de sistema de liberação de fármacos. As características do amido mudam entre suas fontes de obtenção, muito embora este seja o polímero de reserva de energia na maioria das plantas. Os grânulos de amido de babaçu têm estrutura semelhante aos cereais, mais diferentes das raízes e tubérculos, a exemplo da mandioca e a batata (ALMEIDA et al., 2011). O amido do mesocarpo de babaçu tem um elevado teor de amilose, e isto pode favorecer a obtenção de filmes mais estáveis e flexíveis (MANIGLIA et al., 2017; MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016).

Filmes de amido são considerados mecanicamente frágeis e hidrofílicos. Por isso, além de modificações físicas ou químicas na estrutura do amido, uma alternativa para melhorar as propriedades físicas dos filmes poliméricos é a preparação de filmes compostos através do uso combinado de polissacarídeos, proteínas e lipídios ou a adição de fibras (GHANBARZADEH; ALMASI; ENTEZAMI, 2010; LÓPEZ et al., 2015). Assim, obter uma matriz polimérica combinando o amido (ou farinha de mesocarpo de babaçu) com a carboximetilcelulose sódica (CMC), pode ser uma alternativa viável, pois este, é um polímero de uso reconhecido na indústria farmacêutica, por ser fisiologicamente inerte e formador de filme. Há trabalhos científicos que relatam melhoria nas propriedades físicas e mecânicas dos filmes de amido a partir da adição de CMC devido a boa interação entre os polímeros na formulação, sugerindo aplicação na indústria alimentícia e farmacêutica (GHANBARZADEH; ALMASI; ENTEZAMI, 2010; TONGDEESOONTORN et al., 2011a).

Dispositivos poliméricos na forma de filme é viável e desperta o interesse como sistema de liberação de fármacos devido a sua versatilidade; eficácia; baixo custo. Trabalhos usando filmes poliméricos com incorporação do ácido tânico se mostraram promissores como embalagens ativas, engenharia de tecidos e curativos (XU et al., 2015; ZHOU et al., 2016). O ácido tânico é um tanino hidrossolúvel extraído de plantas e apresenta propriedades antioxidantes, antimicrobiana, antitumoral, adstringente, cicatrizante (LEAL et al., 2015). Devido às suas propriedades biológicas, o ácido tânico o torna uma molécula biologicamente ativa interessante para ser incorporada na matriz polimérica formulada a partir da farinha de mesocarpo de babaçu.

Estudos sobre a utilização da farinha de mesocarpo de babaçu para desenvolvimento de filmes são ainda escassos, sobretudo quanto sua utilização em sistema de liberação de fármaco. Neste contexto, essa farinha amilácea torna-se um biomaterial interessante para ser estudada nesta linha de pesquisa. Assim, poderia ganhar competitividade frente a outras fontes de amido, favorecendo agregação de valor a este produto oriundo principalmente dos estados do Maranhão, Piauí e Tocantins. Neste trabalho, se propôs a obtenção de filmes a partir da farinha do mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose com incorporação do ácido tânico, avaliando suas propriedades físico-químicas, morfológicas e citotóxica dos filmes, assim como a cinética de liberação do ácido tânico da matriz polimérica.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Geral

- Obter e caracterizar filmes a partir da farinha do mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose visando sua aplicação como matriz para sistema de liberação de fármacos.

### 2.2. Específicos

- ✓ Realizar uma revisão sobre o uso do amido na obtenção de dispositivos poliméricos para sistemas de liberação de fármacos;
- ✓ Despigmentar a farinha de mesocarpo de babaçu utilizando agente oxidante tal como o percarbonato de sódio;
- ✓ Caracterizar a farinha de mesocarpo de babaçu (natural e modificada) através das técnicas de Infravermelho, Microscopia Eletrônica de Varredura, Difração de raios X e determinação da composição centesimal em teor de amido;
- ✓ Obter filmes pela técnica de *casting* a partir da associação do mesocarpo de babaçu (MB) e carboximetilcelulose (CMC) e caracterizá-los através das técnicas de Infravermelho, Microscopia de varredura, Difração de raios-X;
- ✓ Avaliar as propriedades antioxidantes, antibacteriana e citotóxica *in vitro* dos filmes de mesocarpo de babaçu/carboximetilcelulose com e sem incorporação do ácido tânico na matriz polimérica;
- ✓ Avaliar a incorporação do ácido tânico na matriz polimérica através do teste de liberação *in vitro*.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 Sistema de Liberação de Fármacos

Sistema de liberação de fármacos é definido como uma formulação que permite a liberação de uma substância terapêutica no corpo de uma maneira controlada ou retardada em um local específico, o que aumenta a sua eficácia e segurança (HAMIDIAN; TAVAKOLI, 2016). Na prática, um sistema de liberação de fármacos é tão importante no tratamento quanto o próprio medicamento desenvolvido. Os objetivos principais desses sistemas se resumem em manter constante a concentração sanguínea de uma determinada droga, assegurando uma maior biodisponibilidade, e reduzir os efeitos colaterais, realçando, assim, a adesão do paciente ao tratamento com um menor número de dosagens requeridas (LYRA et al., 2007). Na **Tabela 1**, as vantagens relacionadas destacam que os sistemas de liberação devem controlar a concentração do fármaco para que o benefício clínico da administração deste seja maximizado e os efeitos adversos minimizados.

**Tabela 1.** Vantagens dos Sistemas de Liberação de Fármacos.

Tipo	Vantagens
Farmacológica	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Manter nível terapêutico com baixa oscilação</li> <li>✓ Impedir níveis tóxicos e efeitos colaterais locais e sistêmicos</li> <li>✓ Evitar subníveis terapêuticos</li> <li>✓ Aumentar concentrações plasmáticas de princípios ativos de meia-vida plasmática relativamente curta</li> <li>✓ Maior segurança na utilização de alguns fármacos de elevada potência</li> </ul>
Eficácia do tratamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Maior comodidade pela diminuição do número de administrações diárias</li> <li>✓ Facilita adesão do paciente ao tratamento</li> <li>✓ Administração noturna pode ser evitada</li> <li>✓ Efeitos indesejados reduzidos</li> <li>✓ Otimiza a administração de produtos oriundos da biotecnologia</li> </ul>

Fonte: LYRA et al., 2007; VENDRUSCOLO et al., 2005.

A grande variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de liberação dos fármacos, tem sido objeto de investigação na área da indústria farmacêutica. Entre estes sistemas se destacam os lipossomas, as bombas

osmóticas, os revestimentos entéricos, os sistemas transdérmicos, os pró-fármacos, os sistemas matriciais poliméricos, entre outros (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

De acordo com LYRA et al. (2007), os sistemas matriciais poliméricos são de fácil obtenção e custo reduzido em comparação a outros sistemas de liberação controlada de fármacos, constituindo-se uma alternativa simples no desenvolvimento de formulações eficazes. A utilização desses sistemas obtidos por diversos tipos de polímeros é uma opção interessante, devido às vantagens inerentes a estes sistemas, tais como: versatilidade, eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais. Além disso, os sistemas matriciais permitem a incorporação de quantidades relativamente elevadas de fármacos, e controlam a liberação da substância ativa, molecularmente dispersa ou dissolvida na matriz polimérica (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Os sistemas matriciais de liberação levam em consideração diversos critérios para sua formulação, tais como: propriedades físico-químicas, biocompatibilidade, comportamento *in vivo*, interações com o fármaco, a estrutura da matriz, a cinética de liberação, os mecanismos para controlar a liberação (REIS et al., 2006). De um modo geral, quando as estruturas matriciais entram em contato com o meio de dissolução (ou fluido biológico), elas podem manter a sua estrutura mais ou menos constante ao longo de todo o processo de dissolução ou podem sofrer um fenômeno de intumescimento (“*swelling*”) e, posteriormente, de erosão. Mas na prática, não existe um mecanismo dominante responsável pela libertação do fármaco, sendo que este é determinado por uma combinação dos vários mecanismos possíveis (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Do ponto de vista tecnológico, num sistema matricial monolítico, o fármaco encontra-se uniformemente disperso ou dissolvido numa matriz polimérica, e sua liberação pode envolver processos de intumescimento do polímero, difusão do fármaco e erosão da matriz. Em alguns casos, o fármaco pode estar ligado quimicamente à cadeia polimérica e ser liberado pela quebra hidrolítica ou enzimática dessa ligação (VENDRUSCOLO et al., 2005). Na preparação de sistemas monolíticos, o fármaco e o polímero são dissolvidos ou misturados, moldados na matriz e secos.

Os sistemas matriciais constituídos por matrizes hidrofílicas biodegradáveis são os mais difundidos, devido à simplicidade da formulação, fácil produção, baixo custo, e aplicabilidade para fármacos com extenso limite de solubilidade (MIRANDA;

MILLÁN; CARABALLO, 2006). As matrizes hidrofílicas são constituídas por uma mistura do fármaco com um polímero hidrófilo. Os poros mais próximos à superfície da matriz quando em contato com a água ou com os fluidos biológicos, absorvem pequenas quantidades de água e a liberação do fármaco passa a ser controlado pela sua dissolução e difusão polimérica no meio aquoso interno, até o exterior da matriz. A alta viscosidade da dispersão polimérica nos poros reduz a velocidade no transporte do fármaco através da formação de uma camada de gel, ou seja, as matrizes hidrofílicas sofrem, no seu meio de aplicação, uma hidratação seguida de gelificação, produzindo uma barreira que pode reduzir a liberação do fármaco a depender da composição da formulação (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; LYRA et al., 2007).

### **3.2. Agentes poliméricos**

Os polímeros mais utilizados para a preparação de matrizes hidrófilas são os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), os polissacarídeos (gomas, ágar, alginato de sódio), os polímeros como carbopol, além dos deriva-os do óxido de polietileno (LOPES; LOBO; COSTA, 2005; LYRA et al., 2007). Bof e colaboradores (2015) prepararam filmes resistentes a base de amido de milho e quitosana com propriedades mecânicas elevadas, apresentando estruturas homogêneas e boa solubilidade. Filmes de amido apresentaram melhores propriedades físico-mecânicas com aumento na concentração de carboximetilcelulose (ALMASI; GHANBARZADEH; ENTEZAMI, 2010).

Os sistemas de liberação de fármacos podem apresentar-se em diferentes formas farmacêuticas, tais como: comprimidos, filmes, cremes, pomadas, géis, nanoesferas, soluções, matrizes porosas para implantes e outros (WANG et al., 2006). A liberação do agente terapêutico a partir de filmes é dependente do solvente utilizado, da presença de plastificante, da natureza e concentração de fármaco e das dimensões físicas do filme (BRUSCHI et al., 2006).

Junior e colaboradores (2014) destacaram que filmes obtidos de materiais híbridos ureasil-polieter para aplicação em feridas tópicas causada por queimaduras são uma alternativa promissora aos sistemas convencionais, uma vez que reúnem características como homogeneidade e transparência e, foi capaz de incorporar e

liberar de forma prolongada o fármaco sulfadiazina de prata. Irfan e colaboradores (2016) realizaram uma revisão e destacaram que os filmes orais de desintegração rápida são uma das novas abordagens no campo das ciências farmacêuticas. As principais vantagens desses filmes estão relacionadas a forma de dosagem, sua administração sem o uso de água, além de evitar o metabolismo hepático, conseqüentemente, levando a uma resposta terapêutica melhorada.

Misturas de carboximetilcelulose (CMC) e poli (óxido de etileno) (PEO) sob ação da irradiação gama foi utilizada para preparar filmes. E os resultados indicaram a formação de uma matriz reticulada, com taxa de intumescimento sensível ao calor e ao pH. Os hidrogéis de CMC/PEO foram avaliados quanto ao possível uso no campo de entrega de fármaco, no qual foi investigado o perfil de liberação de cetoprofeno, como modelo de fármaco (EL-DIN; EL-NAGGAR; ABU-EL FADLE, 2013). Um requisito fundamental para que os materiais poliméricos possam ser utilizados na preparação de um sistema de liberação de fármacos é a não toxicidade destes polímeros e seus derivados de degradação, e que apresentem uma boa biocompatibilidade, pelo menos nos tecidos que terão contato direto (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

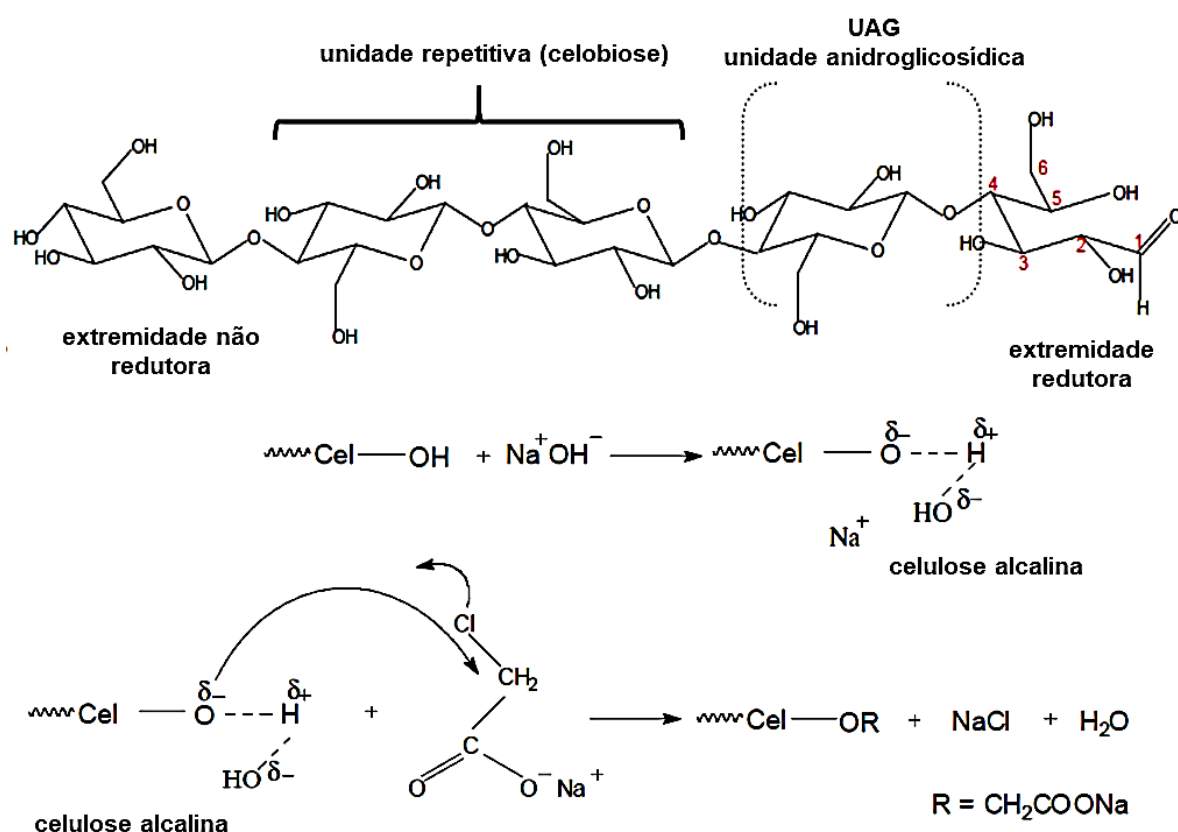
### 3.2.1. Carboximetilcelulose sódica

A carboximetilcelulose (CMC) é um éter carboximetílico de celulose, aniônico, solúvel em água, obtido pela introdução de grupos  $-CH_2COOH$  na cadeia molecular da celulose. A carboximetilcelulose (CMC) é preparada em duas etapas pelo tratamento da celulose com ácido monocloroacético em presença de excesso de hidróxido de sódio, sob condições controladas. A alcalinização da celulose tem como objetivo potencializar o caráter nucleofílico das hidroxilas (OH) para o ataque ao carbono eletrofílico do agente eterificante, ácido monocloroacético (CERRUTTI, 2010). A **Figura 1** mostra a representação esquemática da reação da celulose que leva a obtenção da carboximetilcelulose de sódio.

A CMC é um polímero bastante interessante devido às suas propriedades tais como alta viscosidade, transparência, hidroflicidade, não tóxico, biocompatibilidade, biodegradabilidade e boa capacidade de formação de filmes. Foi amplamente utilizado em várias aplicações, como a entrega de medicamentos, indústria de papel, detergentes, alimentos e operações de perfuração de poços, entre outros (HEINZE

et al., 1999; STIGSSON; KLOOW; GERMGÅRD, 2006; WANG; SOMASUNDARAN, 2005; YANG; ZHU, 2007). É considerada um produto de baixo custo, por ser obtido do bagaço da cana-de açúcar, e este biopolímero pode ser aeróbica e anaerobicamente biodegradável por bactérias encontradas no meio ambiente, produzindo pequenas quantidades de fragmentos de CMC e açúcares. Porém sua biodegradabilidade varia de lenta a muito lenta (FUJIMOTO et al., 2002).

**Figura 1.** Reação esquemática de obtenção da carboximetilcelulose de sódio.



Fonte: CERRUTTI, 2010.

Há vários estudos com a carboximetilcelulose (CMC) em formulações de hidrogel como sistema de liberação de fármacos (BHATTACHARYA et al., 2013; BOPANA et al., 2010; MADHUSUDANA RAO et al., 2012; WANG et al., 2011). A carboximetilcelulose é bastante solúvel em água fria ou quente, fisiologicamente inerte e forma filmes transparentes. A adição de carboximetilcelulose em soluções de amido tem sido objeto de estudos científicos, principalmente no que se refere à

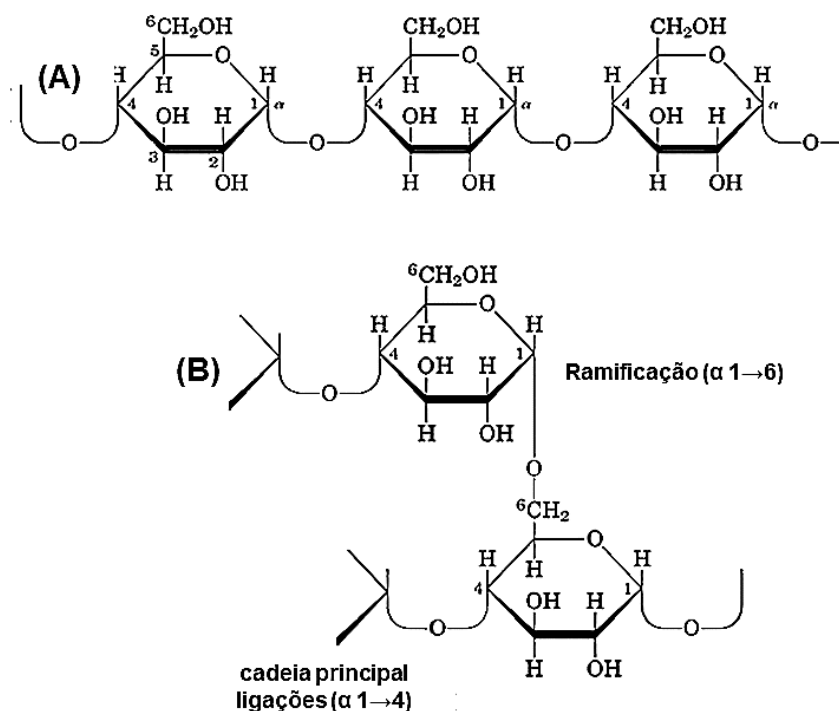


modificação das propriedades reológicas de filmes de amido puro. Estudos observaram que a adição de CMC em formulações de filmes de amido de mandioca aumentou a resistência à tração e o alongamento reduzido à ruptura dos filmes compostos. Isto foi atribuído à boa interação entre amido de mandioca e CMC. Estes filmes apresentaram o potencial de substituir as embalagens convencionais, e aplicação na área farmacêutica.

### 3.2.2. Amido

O amido é considerado um produto de grande potencial não só para alimentação humana e animal, mas também para a indústria. O baixo custo, a alta disponibilidade e a biodegradabilidade do amido são alguns motivos responsáveis pela quantidade de estudos no que tange a sua aplicação, modificação e associação com outros polímeros. O amido pertence à classe dos carboidratos, formado por meio da união de várias unidades de D-glicose. Constitui-se de duas moléculas de polissacarídeos ligeiramente diferentes, amilose e amilopectina (**Figura 2**).

**Figura 2.** Representação da cadeia de amilose (A) e amilopectina (B).



A amilose (20 a 30%), apresenta uma cadeia não ramificada de unidades de D-glicose unidas por meio de uma ligação  $\alpha$ -1,4'-glicosídica. A amilopectina (70 a 80%) que consiste em longas cadeias de unidades de D-glicose unidas entre a ligação  $\alpha$ -1,4'-glicosídica, porém ela é uma molécula ramificada, com ligações cruzadas entre o carbono 1 de uma unidade de glicose e o carbono 6 de outra unidade (ligação  $\alpha$ -1,6'-glicosídica), ocorrendo a cada 20 a 25 unidades de glicose (BRUICE, 2006).

O amido de milho ocupa uma posição de destaque como excipiente para formas farmacêuticas sólidas, principalmente devido a sua atoxicidade, baixo custo e biocompatibilidade (LEVINA; RAJABI-SIAHBOOMI, 2004). Amido com altos teores de amilose (até 90%) tem sido utilizado na pesquisa e desenvolvimento de matrizes poliméricas intumescíveis para liberação controlada de fármacos em formas farmacêuticas sólidas. O elevado teor de amilose, aliado às modificações físicas e químicas desse material, resultam, por exemplo, em produtos de viscosidade mais elevada, apresentando grânulos mais resistentes ao intumescimento (RIBEIRO et al., 2017; WEBER; COLLARES-QUEIROZ; CHANG, 2009).

Segundo Kurakake et al., (2009), os amidos se hidratam e intumescem através da expansão da amilopectina, promovendo a ruptura da região cristalina e perda da viscosidade que é causada pela expansão da região amorfa, resultando em uma interação reforçada das moléculas da cadeia de amido com a água, o que frequentemente não representa características adequadas para determinados usos, como, por exemplo, a liberação controlada de fármacos. Dessa maneira, têm sido realizadas modificações físicas e químicas na estrutura do amido para adequar suas propriedades para algumas aplicações específicas, dentre elas para a obtenção de formas farmacêuticas sólidas de liberação prolongada (LEVINA; RAJABI-SIAHBOOMI, 2004). Devido à versatilidade das suas propriedades físico-químicas, o amido após modificações química é cada vez mais usado em aplicações industriais.

O amido é um polissacarídeo de reserva que se compacta na forma de grânulos com uma estrutura interna organizada, com formato e tamanho dependentes da espécie vegetal. É uma das principais fontes de armazenamento de energia nas plantas, além de estar presente em raízes, também pode ser encontrado em frutos, tubérculos e sementes (MALI; GROSSMANN; YAMASHITA, 2010). As propriedades físico-químicas do amido variam de acordo com a fonte vegetal da qual é obtido, embora sua estrutura elementar permaneça inalterada.

Suas características peculiares e as interações com outros componentes podem justificar as diferenças quanto ao comportamento e forma dos grânulos, intumescimento e na funcionalidade dos amidos de diferentes origens (FRANCISCO JUNIOR, 2008).

As características do amido dependem basicamente do tecido vegetal onde é armazenado, podendo ser obtidos de cereais (trigo, arroz, milho), frutas (banana, maçã), raízes e tubérculos (batata, mandioca, mandioquinha-salsa), sementes de árvores (castanha europeia, pinhão), leguminosas (ervilha, lentilha, feijão) (MALI; GROSSMANN; YAMASHITA, 2010). Os amidos provenientes de legumes, rizomas, e sementes podem ser utilizados como excipientes na formulação de produtos da mesma forma que os amidos de cereais e tubérculos, devido à sua semelhança em atributos físico-químicos e funcionais. Tais propriedades permitem o uso de novos amidos com funcionalidades aprimoradas, que podem ser empregadas para desenvolver novos processos e conseqüentemente novos produtos (SANTANA; MEIRELES, 2014).

Novas tecnologias de processamento e as tendências atuais de recursos biodegradáveis e renováveis tem destacado a biomassa vegetal amilácea e introduzindo a novos mercados. Além disso, o amido é uma matéria prima química para conversão em numerosos produtos com valor considerável (ALCÁZAR-ALAY; MEIRELES, 2015). Então, novas pesquisas sobre fontes não convencionais de amido tendem a surgir, buscando informação quanto a estrutura, propriedades e aplicabilidade prática desse novo amido (BRAGA; MORESCHI; MEIRELES, 2006; LEE; HTOON; PATERSON, 2007; LÓPEZ et al., 2015; MIDDLEWOOD; CARSON, 2012; PASCOAL et al., 2013; PINYO et al., 2016).

Pesquisas sobre a utilização mais eficiente dos subprodutos agroindustriais para a conversão em novos produtos de valor agregado, têm crescido nos últimos anos. Assim, a exploração de novas fontes de amido provenientes de biomassas subutilizadas torna-se importante e interessante do ponto de vista comercial e industrial, pois, os coprodutos subutilizados têm baixo valor comercial. A exemplos disso, o amido de arroz purificado apresenta custo mais elevado que a farinha de arroz (subproduto do beneficiamento dos grãos). Por isso, a substituição do amido pela farinha em processos produtivos, quando possível, representa alternativa viável, já que a farinha apresenta elevados teores de amido (NABESHIMA; EL-DASH, 2004). O uso da farinha de mesocarpo de babaçu, também, possui elevado

teor de amido e trabalhos sobre o aproveitamento dessa fonte amilácea ainda são pouco explorados na literatura científica.

### 3.2.2.1. Mesocarpo de babaçu

O babaçu é um tipo de palmeira pertencente à família Arecaceae e o gênero *Orbignya* possui cerca de 20 espécies distribuídas nas Américas do Norte, Central e do Sul. Os botânicos classificam o babaçu genericamente como *Orbignya oleífera*, mas pode ser conhecida também como *Orbignya speciosa*, *Orbignya mariana* ou *Orbignya phalerata*. No Brasil, o uso do babaçu é bastante difundido na Amazônia, na Mata Atlântica, no Cerrado e na Caatinga, onde ocorre espontaneamente, principalmente, nos estados do Maranhão, Tocantins e Piauí (PINTO, 2010). Os babaçuais ocupam entre 18 e 20 milhões de hectares do território brasileiro, sendo que a metade dessa área concentrada no estado do Maranhão (CARRAZZA; ÁVILA; SILVA, 2012).

O babaçu, dependendo da região pode ser popularmente conhecido como coco-palmeira, coco-de-macaco, coco-pindoba, baguaçu, dentre outros. A palmeira de babaçu pode medir entre 10-30 metros de altura, com o caule entre 20-50 cm de diâmetro (**Figura 3**). Alcança a produção plena após 15 anos, mas começa a frutificar a partir do oitavo ano. Cada palmeira pode ter entre 3 e 5 cachos, e cada cacho pode produzir de 300 a 500 cocos (CARRAZZA; ÁVILA; SILVA, 2012).

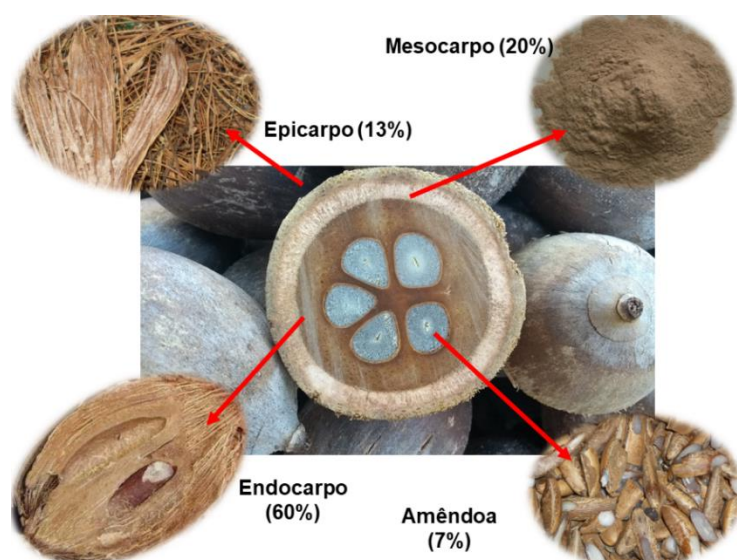
**Figura 3.** Palmeira de babaçu (*Orbignya sp.*) na região de Água Branca-PI e cacho de cocos em destaque.



Fonte: Autoria própria.

O fruto do babaçu é constituído por 4 (quatro) partes: epicarpo (casca), mesocarpo (entrecasca), endocarpo (parte lenhosa) e amêndoa (oleaginosa) (**Figura 4**). Dentre essas partes, a amêndoa se destaca com maior valor comercial devido a extração de óleo utilizado na indústria alimentícia, cosméticos e biodiesel. As demais partes são considerados subprodutos da extração e geralmente são utilizados na obtenção de carvão. No entanto, o epicarpo por ser fibroso tem uso em estofados de carros, adubo orgânico ou para queima direta em fornos. O endocarpo é utilizado como combustível, substituindo a lenha ou ainda como peças artesanais. O mesocarpo é uma farinha amilácea utilizada na alimentação humana (PINTO, 2010).

**Figura 4.** Partes do coco babaçu.



Fonte: Autoria própria.

A farinha do mesocarpo de babaçu é largamente utilizada na medicina popular com indicações no tratamento de diversas doenças, além do uso como suplemento alimentar. Ensaio experimentais com extrato de mesocarpo já evidenciaram ação cicatrizante (BATISTA et al., 2006) e antitrombótica (AZEVEDO et al., 2007). Caetano e colaboradores (2002) avaliaram a atividade antimicrobiana do extrato frente a cepas padrões ATCC e isolados hospitalares de *Staphylococcus*

*aureus*, e observaram que a concentração de 30 mg.mL<sup>-1</sup> apresentou ação sobre as cepas testadas com halos de inibição entre 14-18 mm.

Rennó e colaboradores (2008) avaliaram a citotoxicidade do extrato etanólico do epicarpo/mesocarpo de babaçu contra as linhagens humanas leucêmicas, de câncer de mama (MCF-7), linhagem de fibroblastos de camundongo (3T3-L1) e linfócitos humanos de sangue periférico. O extrato promoveu diminuição da viabilidade em todas as linhagens celulares testadas de maneira dose-dependente e danos sobre a morfologia das células cancerígenas. Os resultados obtidos nesse estudo sugeriram que tal extrato poderia ser uma promissora fonte de novos agentes antineoplásicos.

Ensaio fitoquímico com amostras comerciais de farinha do mesocarpo de babaçu evidenciaram a predominância do esteroide  $\beta$ -sitosterol no extrato hexânico e a presença de taninos no extrato metanólico (GOMES et al., 2011). Também, foi isolado um polissacarídeo presente na farinha, pertencente a classe das glucanas, e apresentou atividade anti-inflamatória e imunomodulatória (SILVA; PARENTE, 2001). Estes estudos induzem a existências de vários compostos bioativos presentes na farinha de babaçu, justificando seu uso popular com finalidades terapêuticas.

A farinha de mesocarpo de babaçu é rica em taninos, antocianinas e polissacarídeos, classes de substâncias com propriedades farmacológicas (ARRUDA; LIMA; RIBEIRO, 2012). De acordo com estes mesmos autores, os taninos geralmente são empregados no tratamento de diarreia, hipertensão arterial, reumatismo, hemorragias, entre outros. As antocianinas que formam grupos de pigmentos naturais geralmente apresentam-se na forma mais estável quando ligadas à heterosídeos, sendo os açúcares mais frequentes, glicose, galactose, ramnose, arabinose e xilose.

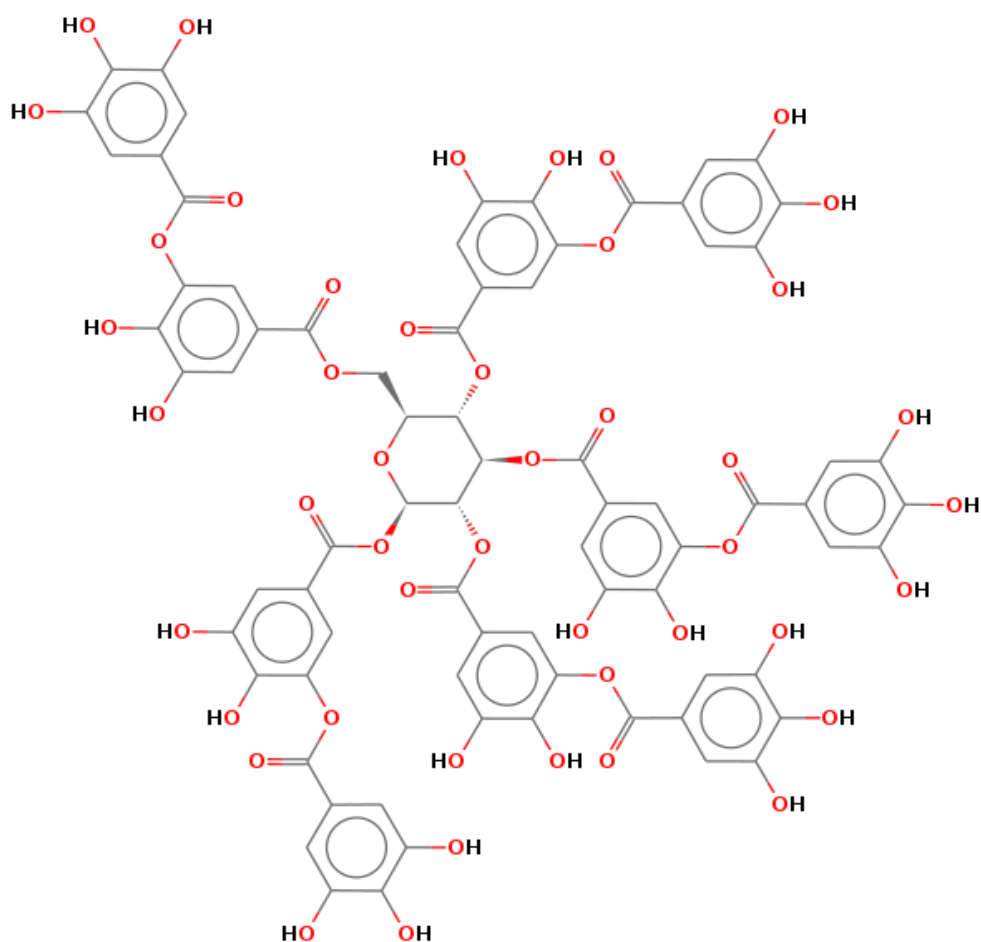
Diante do exposto, o presente trabalho dar destaque ao mesocarpo de babaçu visando agregar valor a este subproduto que é objeto de estudo em várias pesquisas, principalmente, na exploração suas propriedades farmacológicas. No entanto, existe uma carência de estudos que visam o aproveitamento do alto teor de amido na elaboração de filmes. Os filmes podem funcionar como veículo de transporte de compostos bioativos, sobretudo nos setores biomédicos, farmácia ou mesmo como embalagens ativas para revestimento de alimentos. A exemplo disto, a incorporação do ácido tânico em filmes de amido conferiu propriedades antioxidante

e antimicrobiana à matriz polimérica, advinda do ácido tânico incorporado (PYLA et al., 2010).

### 3.3. Ácido tânico

O ácido tânico é produzido pelo metabolismo secundário das plantas e pertence à grande categoria dos ácidos fenólicos. É um tanino hidrolisável encontrado em diversos alimentos tais como uvas, vinho tinto, chá preto e chá verde, dentre outras (SIMÕES et al., 2010). É um polifenol natural com fórmula molecular  $C_{76}H_{52}O_{46}$ , composto por uma molécula de glicose central. Ligados a essa glicose, existem cinco cadeias compostas por duas moléculas de ácido gálico ligadas por esterificação (**Figura 5**).

**Figura 5.** Estrutura química do ácido tânico.



O ácido tânico é um típico tanino hidrolisável, e ao sofrer hidrólise ácida libera ácidos fenólicos como gálico, caféico, elágico e um açúcar (SIMÕES et al., 2010). Diversos estudos comprovaram os efeitos antioxidante (PULIDO; BRAVO; SAURA-CALIXTO, 2000), anticarcinogênico (NEPKA et al., 1999), antimicrobiano e antimutagênico (CHUNG, 1998; SÁNCHEZ-MORENO et al., 2010; SCALBERT, 1991) do ácido tânico. Devidas as suas propriedades biológicas, o ácido tânico vem sendo utilizado na elaboração de filmes para setores de embalagens e biomédicos.

Zhou e colaboradores (2016) elaboraram filmes do tipo LBL (camada por camada) com nanofibras de celulose, polietileno glicol e ácido tânico e obtiveram uma película com liberação gradual do ácido tânico, onde a taxa de liberação foi influenciada pela temperatura e pH. A quantidade do composto ativo liberado foi dependente do número de camadas do filme, e apresentaram boa atividade sequestradora dos radicais DPPH<sup>•</sup> e ABTS<sup>•+</sup>. A atividade antioxidante e a taxa de liberação prolongada do ativo apresentada pelo filme indicaram grande potencial de aplicação nas áreas de embalagens de alimentos, engenharia de tecidos e curativos.

Pyla e colaboradores (2010) estudaram a atividade antimicrobiana de filmes à base amido de milho impregnados com ácido tânico fresco e processado termicamente. Os filmes com ácido tânico processado termicamente tiveram suas atividades antimicrobiana e antioxidante significativamente melhoradas, devido a formação de grupos pirogaloil, sugerindo sua aplicação como embalagem ativa. O amido também é relatado na formulação de filmes com quitosana com incorporação de extratos vegetais.

Estudos investigaram o efeito do extrato aquoso das folhas de *Ugni molinae Turcz* sobre o comportamento reológico dos filmes de quitosana pura e a blenda quitosana/amido. A presença de polifenóis no extrato aumentou a elasticidade dos filmes, indicando melhoria no processo de reticulação. O amido estabilizou as interações entre a quitosana e o extrato, obtendo películas homogêneas. Os autores concluíram que os filmes impregnados com compostos bioativos de origem natural é uma importante alternativa de materiais para aplicações como sistema de entrega de drogas ou como curativos (SILVA-WEISS et al., 2013).



## Referências

- ALCÁZAR-ALAY, S. C.; MEIRELES, M. A. A. Physicochemical properties, modifications and applications of starches from different botanical sources. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 35, n. 2, p. 215–236, 2015.
- ALMASI, H.; GHANBARZADEH, B.; ENTEZAMI, A. A. Physicochemical properties of starch–CMC–nanoclay biodegradable films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 46, n. 1, p. 1–5, jan. 2010.
- ALMEIDA, R. R. DE et al. Thermal analysis as a screening technique for the characterization of babassu flour and its solid fractions after acid and enzymatic hydrolysis. **Thermochimica Acta**, v. 519, n. 1–2, p. 50–54, 2011.
- ARRUDA, L. C. G.; LIMA, M. DA P. L.; RIBEIRO, M. N. DE S. Estudo fitoquímico em farinha do mesocarpo do babaçu (*Orbignya phalerata* Mart., ARECACEAE). I **Congresso de Iniciação Científica PIBIC/CNPq - PAIC/FAPEAM**, p. 3–6, 2012.
- AZEVEDO, A. P. S. et al. Anti-thrombotic effect of chronic oral treatment with *Orbignya phalerata* Mart. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 1, p. 155–159, 2007.
- BARUQUE FILHO, E. A.; BARUQUE, M. DA G. A.; SANT'ANNA, G. L. Babassu coconut starch liquefaction: an industrial scale approach to improve conversion yield. **Bioresource Technology**, v. 75, n. 1, p. 49–55, out. 2000.
- BATISTA, C. P. et al. Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, p. 26–32, 2006.
- BHATTACHARYA, S. S. et al. Tailored IPN Hydrogel Bead of Sodium Carboxymethyl Cellulose and Sodium Carboxymethyl Xanthan Gum for Controlled Delivery of Diclofenac Sodium. **Polymer-Plastics Technology and Engineering**, v. 52, n. 8, p. 795–805, 21 jun. 2013.
- BOF, M. J. et al. Chitosan molecular weight effect on starch-composite film properties. **Food Hydrocolloids**, v. 51, p. 281–294, 2015.
- BOPPANA, R. et al. Interpenetrating network hydrogel beads of carboxymethylcellulose and egg albumin for controlled release of lipid lowering drug. **Journal of Microencapsulation**, v. 27, n. 4, p. 337–344, 1 jan. 2010.
- BRAGA, M. E. M.; MORESCHI, S. R. M.; MEIRELES, M. A. A. Effects of supercritical fluid extraction on *Curcuma longa* L. and *Zingiber officinale* R. starches. **Carbohydrate Polymers**, v. 63, n. 3, p. 340–346, 2006.
- BRUICE, P. Y. **Química Orgânica**. 4. ed. São Paulo: Pearson Prentice Hall: [s.n.].
- BRUSCHI, M. L. et al. Sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 1, p. 29–47, 2006.

- CAETANO, N. et al. Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 132–135, 2002.
- CARRAZZA, L. R.; ÁVILA, J. C. C.; SILVA, M. L. **Manual Tecnológico de Aproveitamento Integral do Fruto do Babaçu**. 1. ed. Brasília-DF: Instituto Sociedade, População e Natureza (ISPN). Brasil, 2012.
- CASAS, M. et al. Synthesis and characterization of new copolymers of ethyl methacrylate grafted on tapioca starch as novel excipients for direct compression matrix tablets. **European Polymer Journal**, v. 45, n. 6, p. 1765–1776, jun. 2009.
- CERRUTTI, B. M. **Biomacromoléculas carboximetiladas: atuação como agentes de estabilização de suspensões aquosas de alumina**. São Carlos: Universidade de São Paulo, 20 ago. 2010.
- CHUNG, K.-T. Mechanism of Inhibition of Tannic Acid and Related Compounds on the Growth of Intestinal Bacteria. **Food and Chemical Toxicology**, v. 36, n. 36, p. 1053–1060, 1998.
- EL-DIN, H. M. N.; EL-NAGGAR, A. W. M.; ABU-EL FADLE, F. I. Radiation Synthesis of pH-Sensitive Hydrogels From Carboxymethyl Cellulose/Poly(ethylene Oxide) Blends as Drug Delivery Systems. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 62, n. 13, p. 711–718, 28 jun. 2013.
- FRANCISCO JUNIOR, W. E. Carboidratos: Estrutura, Propriedades e Funções. **Química Nova na Escola**, v. 29, p. 8–13, 2008.
- FUJIMOTO, J. et al. Formação de multicamadas de polissacarídeos e proteína. **Química Nova**, v. 25, n. 5, p. 757–761, set. 2002.
- GHANBARZADEH, B.; ALMASI, H.; ENTEZAMI, A. A. Physical properties of edible modified starch/carboxymethyl cellulose films. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 11, n. 4, p. 697–702, out. 2010.
- GOMES, R. F. et al. **Orbignya phalerata : UMA CONTRIBUIÇÃO PARA O CONHECIMENTO DO PERFIL QUÍMICO**. Disponível em: <[http://repositorio.inpa.gov.br/bitstream/123/360/1/Renan\\_Feitasa\\_Gomes.pdf](http://repositorio.inpa.gov.br/bitstream/123/360/1/Renan_Feitasa_Gomes.pdf)>. Acesso em: 9 ago. 2017.
- HAMIDIAN, H.; TAVAKOLI, T. Preparation of a new Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/starch-g-polyester nanocomposite hydrogel and a study on swelling and drug delivery properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 144, p. 140–148, jun. 2016.
- HEINZE, T. et al. Carboxymethylation of cellulose in unconventional media. **Cellulose**, v. 6, n. 2, p. 153–165, jun. 1999.
- IRFAN, M. et al. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 5, p. 537–546, set. 2016.
- JUNIOR, J. A. O. et al. Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas.

**Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 19, n. 1, p. 24–32, mar. 2014.

KURAKAKE, M. et al. Effects of cross-linking and low molecular amylose on pasting characteristics of waxy corn starch. **Food Chemistry**, v. 116, n. 1, p. 66–70, set. 2009.

LEAL, A. DE S. et al. Incorporation of tannic acid in formulations for topical use in wound healing: A technological prospecting. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 26, p. 662–674, 2015.

LEE, H. C.; HTOON, A. K.; PATERSON, J. L. Alkaline extraction of starch from Australian lentil cultivars Matilda and Digger optimised for starch yield and starch and protein quality. **Food Chemistry**, v. 102, n. 3, p. 551–559, 2007.

LEVINA, M.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. The Influence of Excipients on Drug Release from Hydroxypropyl Methylcellulose Matrices. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, n. 11, p. 2746–2754, nov. 2004.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, jun. 2005.

LÓPEZ, O. V. et al. Agro-industrial residue from starch extraction of *Pachyrhizus ahipa* as filler of thermoplastic corn starch films. **Carbohydrate Polymers**, v. 134, p. 324–332, 2015.

LYRA, M. A. DE et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy Am. J. Pharm**, v. 26, n. 5, p. 784–93, 2007.

MADHUSUDANA RAO, K. et al. Preparation and characterization of pH sensitive poly(vinyl alcohol)/sodium carboxymethyl cellulose IPN microspheres for in vitro release studies of an anti-cancer drug. **Polymer Bulletin**, v. 68, n. 7, p. 1905–1919, 2012.

MALI, S.; GROSSMANN, M. V. E.; YAMASHITA, F. Filmes de amido: Produção, propriedades e potencial de utilização. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 1, p. 137–156, 2010.

MANIGLIA, B. C. et al. Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. **Food Hydrocolloids**, v. 70, p. 383–391, 2017.

MANIGLIA, B. C.; TAPIA-BLÁCIDO, D. R. Isolation and characterization of starch from babassu mesocarp. **Food Hydrocolloids**, v. 55, p. 47–55, 2016.

MIDDLEWOOD, P. G.; CARSON, J. K. Extraction of amaranth starch from an aqueous medium using microfiltration: Membrane fouling and cleaning. **Journal of Membrane Science**, v. 411, p. 22–29, 2012.

MIRANDA, A.; MILLÁN, M.; CARABALLO, I. Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 311, n. 1–2, p. 75–81, mar. 2006.

NABESHIMA, E. H.; EL-DASH, A. A. Modificação química da farinha de arroz como alternativa para o aproveitamento dos subprodutos do beneficiamento do arroz. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, v. 22, n. 1, 2004.

NEPKA, C. et al. Chemopreventive activity of very low dose dietary tannic acid administration in hepatoma bearing C3H male mice. **Cancer letters**, v. 141, n. 1–2, p. 57–62, 1 jul. 1999.

PASCOAL, A. M. et al. Extraction and chemical characterization of starch from *S. lycocarpum* fruits. **Carbohydrate Polymers**, v. 98, n. 2, p. 1304–1310, 2013.

PINTO, A. **Boas práticas para manejo florestal e agroindustrial de produtos não madeireiros: açaí, andiroba, babaçu, castanha-do-brasil, copaíba e unha-de-gato**. Disponível em:

<[http://www.bc.ufra.edu.br/handler.php?module=gnuteca&action=main:pesquisa:detalhes&item=47038&frm\\_etiqueta=245.a&frm\\_genero=&frm\\_conteudo=boas+pr%E1ticas+para+manejo+florestal+e+agroindustrial+de+produtos+n%E3o+madeireiros&frm\\_conteudo2=&frm\\_operador=%26f](http://www.bc.ufra.edu.br/handler.php?module=gnuteca&action=main:pesquisa:detalhes&item=47038&frm_etiqueta=245.a&frm_genero=&frm_conteudo=boas+pr%E1ticas+para+manejo+florestal+e+agroindustrial+de+produtos+n%E3o+madeireiros&frm_conteudo2=&frm_operador=%26f)>. Acesso em: 9 ago. 2017.

PINYO, J. et al. Effect of enzymatic pretreatment on the extraction yield and physicochemical properties of sago starch. **Starch/Staerke**, v. 68, n. 1–2, p. 47–56, 2016.

PULIDO, R.; BRAVO, L.; SAURA-CALIXTO, F. Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/ antioxidant power assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 48, p. 3396–3402, 2000.

PYLA, R. et al. Enhanced antimicrobial activity of starch-based film impregnated with thermally processed tannic acid, a strong antioxidant. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137, n. 2, p. 154–160, 2010.

REIS, A. V. et al. Synthesis and characterization of pH-responsive hydrogels based on chemically modified Arabic gum polysaccharide. **Polymer**, v. 47, n. 6, p. 2023–2029, mar. 2006.

RENNÓ, M. N. et al. Crude ethanol extract from babassu (*Orbignya speciosa*): cytotoxicity on tumoral and non-tumoral cell lines. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 80, n. 3, p. 467–476, set. 2008.

RIBEIRO, A. C. et al. Synthesis and characterization of acetylated amylose and development of inclusion complexes with rifampicin. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 267–274, 2017.

SÁNCHEZ-MORENO, C. et al. Enhanced antioxidant capacity and antimicrobial activity of tannic acid by thermal processing. **Food Chemistry**, v. 115, n. 1, p. 1–9, abr. 2010.

SANTANA, Á. L.; MEIRELES, M. A. A. New Starches are the Trend for Industry Applications: A Review. **Food and Public Health**, v. 4, n. 5, p. 229–241, 2014.

SCALBERT, A. Antimicrobial properties of tannins. **Phytochemistry**, v. 30, n. 12, p.

3875–3883, 1991.

SILVA-WEISS, A. et al. Structural properties of films and rheology of film-forming solutions based on chitosan and chitosan-starch blend enriched with murta leaf extract. **Food Hydrocolloids**, v. 31, n. 2, p. 458–466, jun. 2013.

SILVA, B. P. DA; PARENTE, J. P. An anti-inflammatory and immunomodulatory polysaccharide from *Orbignya phalerata*. **Fitoterapia**, v. 72, n. 8, p. 887–893, 2001.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6 ed. ed. Florianópolis: Editora da UFSC, 2010.

STIGSSON, V.; KLOOW, G.; GERMGÅRD, U. The influence of the solvent system used during manufacturing of CMC. **Cellulose**, v. 13, n. 6, p. 705–712, 2006.

TEIXEIRA, M. A. Babassu—A new approach for an ancient Brazilian biomass. 2008.

TONGDEESOONTORN, W. et al. Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 6, p. 1–8, 2011.

VENDRUSCOLO, C. et al. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of theophylline. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 296, n. 1–2, p. 1–11, 30 maio 2005.

WANG, C. et al. Combination of adsorption by porous CaCO<sub>3</sub> microparticles and encapsulation by polyelectrolyte multilayer films for sustained drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 308, n. 1–2, p. 160–167, fev. 2006.

WANG, J.; SOMASUNDARAN, P. Adsorption and conformation of carboxymethyl cellulose at solid–liquid interfaces using spectroscopic, AFM and allied techniques. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 291, n. 1, p. 75–83, nov. 2005.

WANG, S. et al. pH-Sensitive Poly(Vinyl Alcohol)/Sodium Carboxymethylcellulose Hydrogel Beads for Drug Delivery. **Journal of Macromolecular Science, Part B**, v. 50, n. 12, p. 2307–2317, 1 dez. 2011.

WEBER, F. H.; COLLARES-QUEIROZ, F. P.; CHANG, Y. K. Caracterização físico-química, reológica, morfológica e térmica dos amidos de milho normal, ceroso e com alto teor de amilose. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 29, n. 4, p. 748–753, dez. 2009.

XU, F. et al. Development of tannic acid/chitosan/pullulan composite nanofibers from aqueous solution for potential applications as wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 115, p. 16–24, 2015.

YANG, X. H.; ZHU, W. L. Viscosity properties of sodium carboxymethylcellulose solutions. **Cellulose**, v. 14, n. 5, p. 409–417, 2007.

ZHOU, B. et al. Release properties of tannic acid from hydrogen bond driven antioxidative cellulose nanofibrous films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 91, p. 68–74, 2016.

## CAPITULO 1

# ***Dispositivos poliméricos a base de amido para sistemas de liberação de fármacos: Revisão***

### **Destaques:**

- ✓ *O amido é um material versátil com ampla aplicação na indústria farmacêutica.*
- ✓ *Pode ser utilizado para obter diferentes formas de dispositivos para liberação de drogas.*
- ✓ *Pode se apresentar na forma de comprimidos, nano e micropartículas, pellets, filmes, pró-fármacos, micelas e hidrogéis.*
- ✓ *Esses dispositivos apresentam comportamentos diferentes na entrega ou liberação de medicamentos.*

Artigo submetido ao periódico  
**Carbohydrate Polymers Research**  
Qualis B1 para Biotecnologia

## Dispositivos poliméricos a base de amido para sistemas de liberação de fármacos: Revisão

### Resumo

O amido é um biopolímero amplamente utilizado como excipiente farmacêutico. Seu uso se estende a formulações de dispositivos de liberação de fármacos. Esta revisão resume informações bibliográficas (artigos e patentes) sobre o uso de amido na obtenção de sistemas de liberação de fármacos. Nesta área, utilizam-se formulações em diferentes formas farmacêuticas: *pellets*, micropartículas, comprimidos, filmes, nanopartículas, hidrogeis, pró-fármacos para retardar/estender ou vetorizar a liberação de fármacos e conseqüentemente aumentar sua biodisponibilidade.

**Palavras-chave:** Amido; Dispositivos Poliméricos; Sistema de Liberação de Fármacos.

### 1. Introdução

O Sistema de Liberação de Fármaco é definido como um sistema de administração desenvolvido para prolongar ou retardar o tempo de liberação do fármaco no organismo, sustentar sua concentração plasmática e controlar a localização temporal e espacial das moléculas *in vivo*, por meio da aplicação de princípios ativos (HAMIDIAN; TAVAKOLI, 2016). Desta maneira, alterações cíclicas na concentração são eliminadas e a disponibilidade biológica do fármaco é aumentada. Além disso, pode ser conseguida a redução da toxicidade, supressão de reações adversas e diminuição do número de doses administradas (LYRA et al., 2007).

O desenvolvimento de materiais inovadores que promovam o controle efetivo da liberação de fármacos de acordo com necessidades terapêuticas específicas é uma área em destaque dentro da pesquisa farmacêutica. O uso de polissacarídeos naturais para sistema de liberação do fármaco é de grande interesse devido à não-

toxicidade, baixo custo, alta biodisponibilidade, biodegradabilidade e devido ao fato de serem facilmente obtidos a partir de fontes renováveis (MARTO et al., 2016). No entanto, os polissacarídeos naturais podem apresentar algumas desvantagens relacionadas à sua viscosidade, intumescimento, solubilidade e estabilidade. Através da mistura de polímeros ou a sua modificação por processos físicos ou químicos permitem uma reorganização de suas estruturas químicas para adequação às propriedades desejadas (CARDOSO et al., 2017).

O amido é um polissacarídeo natural, renovável, biodegradável, biocompatível e econômico, por isso apresenta uma diversidade de aplicações. É um produto de armazenamento de carboidratos encontrado em todas as plantas que contêm clorofila, como milho, batata, arroz, mandioca, trigo, sorgo e cevada (NAJAFI; BAGHAIE; ASHORI, 2016). O amido é composto de amilose (moléculas lineares) e amilopectina (moléculas ramificadas). A indústria extrai e refina o amido através de processos de moagem, peneiração e secagem. Quando usado na forma que foi extraído da planta, é chamado de "amido nativo", ou quando sofre uma ou mais modificações químicas para atingir propriedades específicas, é denominado de "amido modificado" (NAJAFI; BAGHAIE; ASHORI, 2016).

O amido é branco, insolúvel em água fria devido à estrutura polimerizada e tem ligação de hidrogênio entre cadeias adjacentes. O amido nativo, classificado como um homopolissacarídeo semicristalino, é utilizado nas indústrias alimentar e farmacêutica, como: espessante, estabilizante, agente gelificante e adesivo. No entanto, a modificação enzimática, química ou física do amido nativo é muitas vezes necessária para modular suas propriedades para fins específicos, como por exemplo, formulações de dispositivos de liberação de fármacos (ATHIRA; JYOTHI, 2015). Desta forma, o objetivo deste artigo foi apresentar uma revisão bibliográfica e tecnológica sobre o uso de sistemas de liberação de fármacos contendo amido.

## **2. Metodologia**

### **2.1. Processo de coleta de artigos**

Realizou-se uma revisão sistemática por meio de ampla pesquisa bibliográfica de artigos nas bases de dados da *Web of Science*, *Pubmed*, *Science Direct* e *Scopus*, utilizando as palavras-chave *starch* AND (“*drug delivery*” OR “*drug release*”



OR “*drug carrier*” OR “*drug carriers*”). Para a revisão tecnológica, a busca por patentes foi realizada na base de dados *Derwent Innovations Index* com auxílio das mesmas palavras-chave utilizadas na busca de artigos, conforme relacionadas na **Tabela 1**. As referências bibliográficas foram gerenciadas com auxílio do software *Mendeley*.

**Tabela 1.** Histórico de pesquisa nas bases de dados de artigos e patentes.

Base de dados	Artigos/ Patentes	Tópicos	Histórico de pesquisa
Web of Science	123	# 4	#2 AND #1 Refinado por: Idiomas: (ENGLISH) AND Tipos de documento: (ARTICLE) <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&amp;HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=2007-2017</i>
	145	# 3	#2 AND #1 <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&amp;HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=2007-2017</i>
	21.770	# 2	Title: ("drug carrier" OR "drug carriers" OR "drug delivery" OR "drug release") <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&amp;HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=2007-2017</i>
	15.613	# 1	Título: (starch) <i>Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&amp;HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=2007-2017</i>
PubMed	68		starch[Title] AND ("drug release"[Title] OR "drug delivery"[Title] OR "drug carrier"[Title] OR "drug carriers"[Title]) AND ("2007/01/01"[PDAT]: "2017/12/31"[PDAT])
Science Direct	67		pub-date > 2006 and pub-date < 2018 and TITLE(starch) and TITLE("drug release" OR "drug delivery" OR "drug carrier" OR "drug carriers")
Scopus	136		TITLE (starch) AND TITLE ("drug release" OR "drug delivery" OR "drug carrier" OR "drug carriers") AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English")) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR, 2017) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2016) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2015) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2014) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2013) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2012) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2011) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2010) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2009) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2008) OR LIMIT-TO (PUBYEAR, 2007))
Derwent Innovations Index	18	# 3	#2 AND #1 <i>Índices=CDerwent, EDerwent, MDerwent Tempo estipulado=2007-2017</i>
	6.692	# 2	Título: ("drug carrier" OR "drug carriers" OR "drug delivery" OR "drug release") <i>Índices=CDerwent, EDerwent, MDerwent Tempo estipulado=2007-2017</i>
	40.718	# 1	Título: (starch) <i>Índices=CDerwent, EDerwent, MDerwent Tempo estipulado=2007-2017</i>

Fonte: Autoria Própria.

A pesquisa foi limitada a artigos que continham as palavras-chave no título, no idioma inglês e publicados no período de 2007 a 2017, de acordo com o histórico de pesquisa na **Tabela 1**. Os artigos duplicados na mesma base de dados e repetidos em bases de dados diferentes foram retirados da pesquisa. Artigos de revisão, capítulos de livros e publicações com abordagem apenas de caracterizações química de amidos modificados sem relação com sistema de liberação de drogas, também foram excluídos da pesquisa.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1. Dispositivos poliméricos a base de amido para sistema de liberação de fármacos

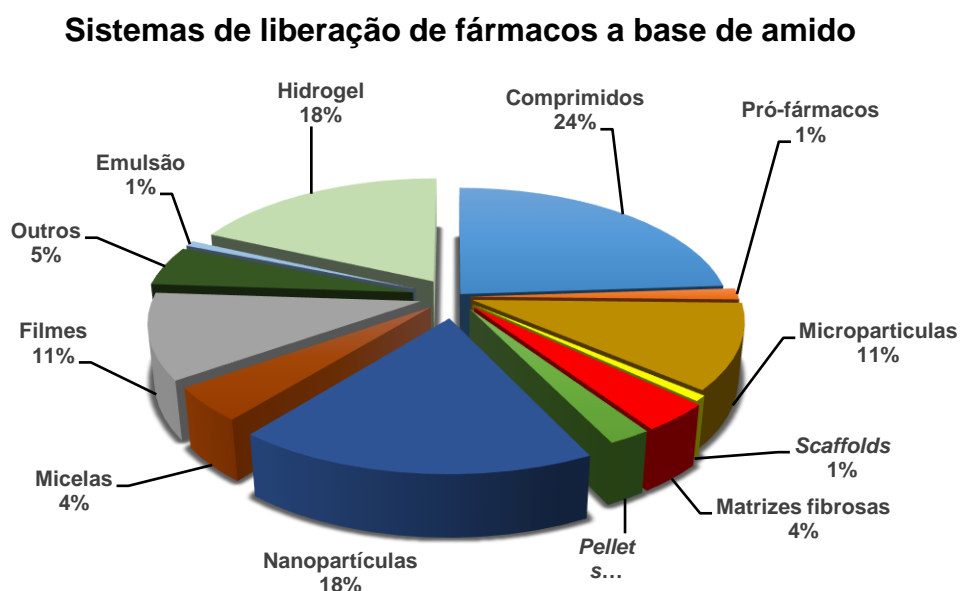
Um total de 123 artigos foram recuperados na base de dados *Web of Science*, 68 artigos na *Pubmed*, 67 artigos na *Science Direct* e 136 artigos na base de dados *Scopus*, conforme descrito na **Tabela 1**. Após o refinamento dos resultados e análises dos resumos com exclusão de artigos duplicados/repetidos, 138 artigos foram integrados a esta revisão sistemática. De acordo com os artigos selecionados, a distribuição de dispositivos poliméricos a base de amido para sistema de liberação de drogas é mostrada na **Figura 1**.

##### 3.1.1. Comprimidos

Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas de uso oral e representam 24% dos dispositivos de liberação de fármacos relacionados nesta pesquisa (**Figura 1**). O amido nativo por apresentar limitações como alto grau de hidrofília resulta na rápida liberação da droga incorporada na matriz. Por isso, pode ser submetido a diferentes processos de modificação para torná-lo mais adequado para aplicações farmacêuticas. Na **Tabela 2** destaca-se diferentes modificações do amido para obtenção de comprimidos de liberação sustentada. Por exemplo, a esterificação com anidrido octenilsuccínico (OSA) pode introduzir grupos hidrofóbicos no amido, o que lhe confere um caráter anfifílico. Desta forma, Athira e Jyothi (2015) avaliaram a aplicação do amido de mandioca esterificado como matriz de liberação sustentada da droga teofilina. Os resultados demonstraram que ocorreu uma boa

compatibilidade entre a matriz de amido modificado e o princípio ativo. Nesta pesquisa, o estudo de liberação do fármaco *in vitro* mostrou que a taxa de liberação de teofilina estava significativamente relacionada com o grau de substituição do amido modificado, e uma liberação mais sustentada foi observada com a matriz de amido modificado de maior grau de substituição.

**Figura 1.** Dispositivos poliméricos a base de amido na composição de sistemas de liberação de drogas.



Fonte: Autoria Própria.

A carboximetilação do amido de milho de alto grau de amilose é uma modificação bastante utilizada para obtenção de um excipiente adequado e robusto para formulação de comprimidos preparados por compressão direta (NABAIS; ZARAA; LECLAIR, 2016). Outras modificações do amido nativo, tais como pré-gelatinização, copolimerização, acetilação e complexação estão relacionadas como promissoras na obtenção de amidos modificados para formulação de comprimidos (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Droga, fonte vegetal e tipo de modificação do amido para formulação de comprimidos.

<b>Droga</b>	<b>Fonte vegetal do amido</b>	<b>Tipo de modificação</b>	<b>Literatura</b>
Cafeína	Milho	Pré-gelatinização	(ZÁMOSTNÝ; PETRŮ; MAJEROVÁ, 2012)
Teofilina	Mandioca	Esterificação com anidrido octenilsuccínico (OSA)	(ATHIRA; JYOTHI, 2015a)
Acetaminofeno e cloridrato de tramadol	Amido de milho	Carboximetilação	(NABAIS; ZARAA; LECLAIR, 2016)
Progesterona	Milho, arroz, trigo e batata	Copolimerização com poli(ácido acrílico)	(GÖK et al., 2016)
Teofilina	Goma extraída de <i>Grewia mollis</i>	Goma com e sem amido	(NEP et al., 2015)
Nimodipina	Não relatado	Carboximetilação	(PRABHU et al., 2015)
Sulfato de salbutamol	Milho	Acetilação e copolimerização	(KUMAR et al., 2015)
Ibuprofeno	<i>Lagenaria siceraria</i>	Acetilação com anidrido acético	(KULKARNI; SINHA; KUMAR, 2015)
Fenazona e Acetaminofeno	<i>Milho</i>	Gelatinização (extrusão por fusão a quente)	(KIPPING; TRINDADE; REIN, 2014a)
Nimesulida	<i>Milho</i>	Reticulação com trimetafosfato de sódio	(CARBINATTO et al., 2014)
Mesalamina	Não relatado	Complexação de Carboximetilamido e lecitina	(MIHAELA FRICIU et al., 2013)
Lamivudina	<i>Sagu</i>	Acetilação por anidrido acético em meio piridina	(SINGH; NATH, 2013)
Zolmitriptano	Não relatado	Mistura de amido com goma guar	(RAMBABU et al., 2013)
Teofilina e cloridrato de diltiazem	<i>Milho</i>	Copolimerização com metacrilato de etilo	(MARINICH; FERRERO; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2012)
Lamivudina	<i>Feijão</i>	Acetilação	(SINGH; NATH, 2012)
Cloridrato de procaína e Albumina de soro bovino	<i>Milho</i>	Copolimerização com ácido metacrílico	(SILVA; GURRUCHAGA; GOÑI, 2011)
Metronidazol	<i>Arroz Assam Bora</i>	Nativo	(AHMAD et al., 2011)
Acetaminofeno, metformina e aspirina	Não relatado	Complexo polieletrólito de carboximetilamido e quitosana	(ASSAAD et al., 2011)
Acetaminofeno	<i>Não relatado</i>	Carboximetilação e pré-gelatinização	(BROUILLET et al., 2010)
Acetaminofeno	<i>Milho</i>	Carboximetilação	(ASSAAD; MATEESCU, 2010)
Acetaminofeno	<i>Milho</i>	Carboximetilação	(LEMIEUX; GOSSELIN; MATEESCU, 2010)
Riboflavina	<i>Mandioca</i>	Copolimerização de radicais livres	(CASAS et al., 2010)
Paracetamol	<i>Batata</i>	Copolimerização	(SHAIKH; LONIKAR, 2009)
Acetaminofeno	<i>Milho</i>	Carboximetilação	(LEMIEUX; GOSSELIN; MATEESCU, 2009)
Ibuprofeno	<i>Milho</i>	Complexo com amido cationizado e kappa-carragenana	(PRADO et al., 2009)

**Tabela 2 (Continuação)**

<b>Droga</b>	<b>Fonte vegetal do amido</b>	<b>Tipo de modificação</b>	<b>Literatura</b>
Teofilina, cloridrato de procaína e albumina de soro bovino	<i>Milho</i>	<i>Copolimerização</i>	(SILVA; GURRUCHAGA; GOÑI, 2009)
Allopurinol, aciclovir, metronidazol, paracetamol, salicilamida e teofilina	<i>Batata</i>	<i>Acetilação</i>	(PAJANDER et al., 2009)
Acetaminofeno	<i>Milho</i>	<i>Carboximetilação</i>	(BROUILLET; BATAILLE; CARTILIER, 2008)
Teofilina e sulfato de salbutamol	<i>Batata</i>	<i>Copolimerização por metacrilato de metila</i>	(BRAVO-OSUNA; FERRERO; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, 2008)
Cafeína e Fosfato de sódio de riboflavina	<i>Batata</i>	<i>Acetilação</i>	(PAJANDER et al., 2008)
Albumina de soro bovino	<i>Milho</i>	<i>Acetilação</i>	(CHEN et al., 2007)
Acetaminofeno	<i>Milho</i>	<i>Carboximetilação</i>	(NABAIS et al., 2007)
N-acetil-D-glucosamina (NAG), cafeína anidra e cloridrato de propranolol	Não relatado	<i>Acetilação</i>	(MÄKI et al., 2007)

Fonte: Autoria Própria.

A copolimerização de enxerto é bastante atraente na modificação do amido por obter copolímeros biocompatíveis, biodegradáveis e mucoadesivos. Um sistema mucoadesivo vaginal de administração de hormônio foi desenvolvido e avaliada sua eficácia *in vitro* e *in vivo* na sincronização de estro em ovelhas. Os resultados mostraram que a formulação do comprimido preparado com amido de trigo gelatinizado e reticulado enxertado com poli (ácido acrílico) foi eficiente como sistema matricial, sustentando a liberação de progesterona por via vaginal (GÖK et al., 2016).

Os amidos de milho e batata são os amidos nativos mais utilizados como excipientes em pesquisas de formulações de comprimidos. Talvez por sua abundância, estas fontes vegetais sejam as mais utilizadas nas pesquisas. Não obstante, o uso de fontes vegetais menos exploradas tais como *Grewia mollis* (NEP et al., 2015), *Lagenaria siceraria* (KULKARNI; SINHA; KUMAR, 2015), sagu (SINGH; NATH, 2013), mandioca (ATHIRA; JYOTHI, 2015a), arroz e trigo (GÖK et al., 2016), feijão (SINGH; NATH, 2012), Assam Bora (AHMAD et al., 2011) também foram relatadas.

Os fármacos utilizados na formulação de comprimidos englobam diferentes classes terapêuticas (**Tabela 2**). O acetaminofeno/paracetamol corresponde a 33,33

% das drogas citadas. Isto porque é uma droga bastante usada como analgésico. A teofilina, utilizada para tratamento e prevenção de broncoespasmo associada a asma e doença obstrutiva das vias aéreas, foi relacionada em média 18,18% nas pesquisas de incorporação de drogas na formulação de comprimidos (**Tabela 2**).

### 3.1.2. Nanopartículas

As nanopartículas poliméricas apresentam a vantagem como sistema de liberação de drogas devido a diferentes tamanhos e formas que podem ser sintetizadas, tais como nanocápsulas, nanocompósitos, nanocristais e nanoesferas (**Tabela 3**).

**Tabela 3.** Forma e tamanho de nanopartículas, droga incorporada, fonte vegetal e tipo de modificação do amido para formulação de nanopartículas.

Forma e tamanho das nanopartículas	Droga incorporada	Fonte vegetal	Modificação/técnica	Literatura
Esféricas com diâmetro médio de 86,69 nm.	Indometacina	Milho	Modificação por anidrido octenilsuccínio e síntese de nanopartículas em meio a microemulsão com epicloridrina (agente reticulante)	(QI et al., 2017)
Nanocápsulas tamanho (30-300 nm) e espessura (5-10 nm)	Cloridrato de doxorubicina	Ervilha, feijão, batata, milho	Gelatinização/ as nanocápsulas foram sintetizadas pelo método molde sacrificial	(YANG et al., 2017)
Esféricas Inferior a 100 nm	Calcitonina e extrato de <i>Amaranthus retroflexus L.</i>	Não relatado	Difusão em emulsão	(ESMAEILI; BEHZADI, 2017)
Reticuladas (49-63 nm) Não reticuladas (110 nm)	Curcumina	Não relatado	Nanopartículas de óxido de ferro revestidas com amido aminado reticulado	(SAIKIA et al., 2016)
Nanocompósitos esféricos (50-100 nm)	Cisplatina	Mandioca	Esterificação e Nanoprecipitação do composto Amido acetilado-poli etilenoglicol-gelatina	(RAJ; PRABHA, 2016)
Esféricas (80-90 nm)	Levofloxacina	Não relatado	O amido foi usado como revestimento impregnado com o fármaco das nanopartículas	(KARTHICK RAJA NAMASIVAYA M et al., 2016)
Nanocristais	Cloridrato de doxorubicina	Arroz	Acetilação e hidrólise com ácido sulfúrico	(XIAO et al., 2016)
Nanocápsulas	Cumarina-6	Não relatado	Método evaporação emulsão-solvente Amido pré-gelatinizado	(MARTO et al., 2016)

Tabela 3 (Continuação)

Forma e tamanho das nanopartículas	Droga incorporada	Fonte vegetal	Modificação/técnica	Literatura
221-324 nm	Ciprofloxacina	Milho	Acetilação com anidrido acético e ácido acético e síntese por nanoprecipitação	(NAJAFI; BAGHAIE; ASHORI, 2016)
Nanocompósitos esféricos 355±5 nm	Fluoxetina	Batata	Destilação azeotrópica	(NAMAZI; BELALI, 2016)
Esférica 60 nm	Azul de metileno	Amido granulado	Sistema de microemulsão água/óleo	(WANG et al., 2016)
Esféricas 8-20 nm	isoniazida	Não relatado	Carboximetilação Coprecipitação	(SAIKIA et al., 2015)
Esféricas 160±5 nm	Indometacina e Ibuprofeno	Não relatado	Hidroxietilação Via de Precipitação de reticulação	(NARAYANAN; NAIR; MENON, 2015)
91-320 nm	Bis-desmetoxib curcumina	Amido solúvel	Método gelificação iônica	(SUBRAMANIAN; FRANCIS; DEVASENA, 2014)
40-400 nm	Ácido 5-aminosalicílico	Não relatado	Reação de radical livre do grupo hidróxi do amido e grupos etileno do agente de reticulação	(YANG et al., 2014a)
10-28 nm	Isoniazida	Batata	Amido tiolado Coprecipitação	(SAIKIA et al., 2014)
Grânulos esféricos 40-100 nm	Clonidina	Milho	Carboximetilação	(SABOKTAKIN; AKHYARI; NASIROV, 2014)
Esféricas 100 nm – 1 µm	Ibuprofeno	Milho	Acetilação e nanoprecipitação	(HAN; GAO; LIU, 2013)
Nanocápsulas	(Oligo)manose	Milho	hidroxietilação	(FREICHELS et al., 2013)
Esférica 50 nm	Albumina de soro bovino (BSA) e proteína morfogenética óssea-4 (BMP-4)	Não relatado	Amido catiônico solúvel Microemulsão inversa	(HUANG et al., 2013)
90 nm	5-fluorouracilo	Não relatado	Dialdeído de amido	(XIAO et al., 2012)
Não relatado	Ácido 5-aminosalicílico	Não relatado	Carboximetilação Complexo de coacervação	(SABOKTAKIN et al., 2011)
150 -183	Ácido flunênâmico, testosterona e cafeína	Milho	Difusão em emulsão	(SANTANDER-ORTEGA et al., 2010)
100 nm	Doxorrubicina	Não relatado	Oxidação do amido Dialdeído de amido Microemulsão água-óleo	(YU et al., 2007)
65-75 nm	Indometacina	Mandioca	Copolimerização de enxerto Método por diálise	(SIMI; EMILIA ABRAHAM, 2007)

Fonte: Autoria Própria.

As nanocápsulas tornam-se interessantes devido às suas vantagens, como alta eficiência de carga e maior controle sobre a liberação de fármacos. Foram preparadas de nanocápsulas de amido vazias usando nanopartículas de  $\text{CaCO}_3$  como molde sacrificial e posterior substituição pelo o amido no modelo por meio de um processo de gelificação (YANG et al., 2017). Neste trabalho, foi utilizado o cloridrato de doxorubicina (anticancerígeno) como droga modelo. Os resultados demonstraram que as nanocápsulas de amido tiveram alta eficiência de carga de doxorubicina devido às suas estruturas ocas. Além disso, demonstraram uma performance de liberação sustentada e sensível ao pH, sendo considerado um sistema promissor para tratamento anticancerígeno e liberação controlada de drogas (YANG et al., 2017).

Em outro trabalho, as nanocápsulas foram consideradas uma estratégia inteligente e promissora para melhorar a permeação de moléculas bioativas lipofílicas na pele e apresentou boa aceitação por voluntários humanos (MARTO et al., 2016). Além das nanocápsulas, as nanopartículas podem, ainda, se apresentar na forma de nanocristais. Xiao e colaboradores (2016) prepararam nanocristais de amido de arroz acetilados e investigaram a sua capacidade de carregar e liberar o cloridrato de doxorubicina. Os resultados mostraram um sistema adequado para a administração controlada para a terapia de câncer.

Para mais, as nanopartículas magnéticas também são sistemas relevantes para entrega de drogas cancerígenas. Pois têm a capacidade de entregar o agente terapêutico dentro das células ou tecido alvo sob a influência de campo magnético externo, tais como as nanopartículas carregadas com curcumina, compostas por óxido de ferro revestido com amido aminado reticulado investigadas por Saikia e colaboradores (2016). Essas nanopartículas apresentaram boa eficiência de encapsulamento de curcumina, boas propriedades de liberação controlada com ~ 48% de liberação até 8 h. Além disso, apresentou propriedades mucoadesivas, citotoxicidade nas células de câncer MCF7 e HepG2 e compatibilidade com células de linfócitos humanos, demonstrando potencial para aplicações biomédicas (SAIKIA et al., 2016).

Diante de pesquisas com nanopartículas como dispositivos de liberação de drogas, existe um forte incentivo para desenvolver uma nova estratégia para a síntese de partículas nanométricas de amido com uma região estreita da distribuição do tamanho das partículas. Desta forma diminuem o risco de fusão ou ruptura das



nanopartículas, e também ampliam a liberação uniforme e sustentada na entrega de drogas (QI et al., 2017). Na **Tabela 3** estão relacionados alguns métodos utilizados para modificação e síntese de nanopartículas, sendo os métodos por nano/coprecipitação e emulsão os mais citados.

Geralmente, as nanopartículas carregadas de drogas combinaram várias propriedades-chave, tais como não-toxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, seletividade elevada do sítio-alvo e interações específicas com sistemas biológicos. Elas também aumentam o tempo de residência e a concentração de drogas no local alvo (NAJAFI; BAGHAIE; ASHORI, 2016). Isto justifica o número crescente de pesquisas com propostas de sínteses de nanopartículas nos últimos anos. Observa-se na **Tabela 3** que nos anos de 2013 a 2017 ocorreu maior número de publicações com resultados de nanopartículas como dispositivo de liberação de drogas, sendo o ano de 2016 correspondente a 32% destas publicações.

### 3.1.3. Hidrogel

Os hidrogéis são redes tridimensionais macromoleculares de polímeros hidrofílicos reticulados que podem absorver dez a cem vezes a quantidade de água ou fluidos biológicos. Sua resposta em diferentes condições biológicas tem sido uma característica atraente nas aplicações controladas de administração de fármacos. O comportamento de um hidrogel é influenciado por fatores tais como pH, temperatura, campo elétrico, força iônica, e outros fatores ambientais está intimamente relacionado com a presença de vários grupos funcionais tais como -OH, -NH<sub>2</sub>, -CONH-, -CONH<sub>2</sub>, -COOH, e -SO<sub>3</sub>H (CLARA; NATCHIMUTHU, 2017).

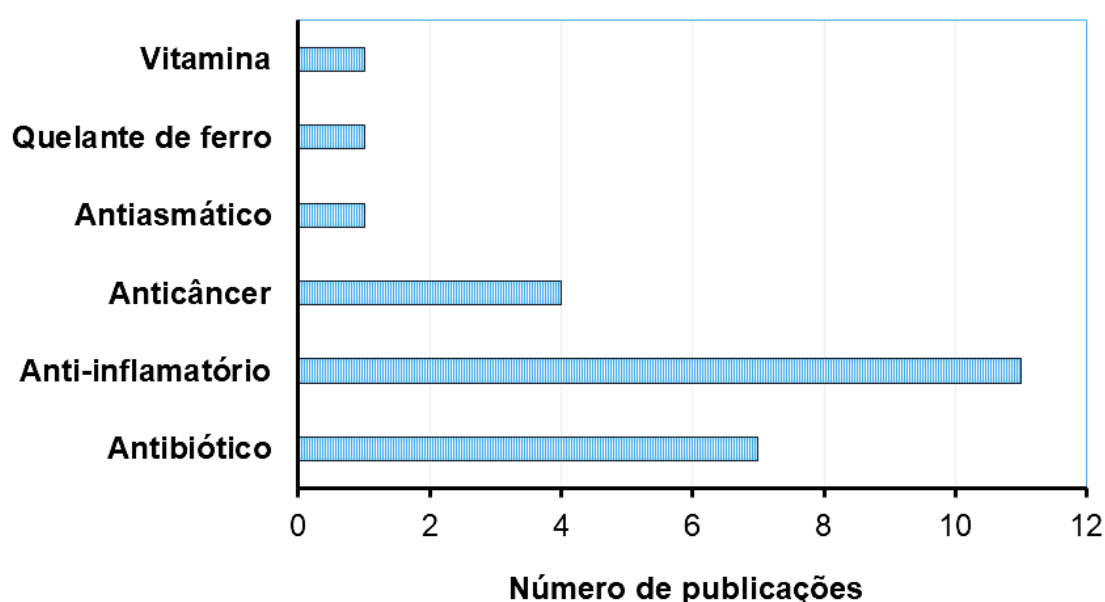
A modificação do amido representa uma estratégia propícia para alcançar propriedades adequadas para dispositivos de liberação de droga, tais como a retrogradação (CARDOSO et al., 2017), copolimerização de enxerto (AL-KARAWI; AL-DARAJI, 2010; BARDAJEE; HOOSHYAR, 2013; HAMIDIAN; TAVAKOLI, 2016; REIS et al., 2008; SADEGHI, 2011; SADEGHI; YARAHMADI, 2011a, 2011b; ULINIUC et al., 2013), polimerização (DRAGAN et al., 2016; EL-HAG ALI; ALARIFI, 2009; LIMA-TENÓRIO et al., 2015; MAURICIO et al., 2015; POURJAVADI; EBRAHIMI; BARZEGAR, 2013; SATTARI et al., 2017), irradiação (TAN et al., 2016),

mistura física (SADEGHI; HOSSEINZADEH, 2008) e gelatinização pressurizada (SZEPEŠ et al., 2008).

Uma abordagem inovadora é apresentada para a síntese de nanohidrogeis magnéticos sensíveis ao calor e ao pH usando o maleato de amido biodegradável como um agente de reticulação e estabilizador de nanopartículas magnéticas. Neste estudo os nanohidrogeis foram formulados a partir da esterificação do amido com anidrido maleico e síntese das nanopartículas pelo método de coprecipitação. Os resultados confirmaram a baixa toxicidade e o efeito anticancerígeno aumentado dos nanohidrogeis magnéticos carregados com mitoxantona (FATHI et al., 2015).

As classes terapêuticas mais citadas em formulações de hidrogeis foram os anti-inflamatórios e os antibióticos, seguidos por drogas anticâncer (**Figura 2**). A elevada toxicidade de antibióticos e o surgimento de cepas de microrganismos multirresistentes a fármacos reduzem as perspectivas de tratamentos realmente eficazes. A eficácia dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides é bem conhecida por doenças inflamatórias do tratamento, tais como dor muscular, osteoartrite e artrite reumatoide. Esses efeitos colaterais potenciais podem ser superados pela administração em sistemas de liberação controlada.

**Figura 2.** Classes terapêuticas de drogas incorporadas em hidrogeis.



Fonte: Autoria Própria.

Hidrogéis preparados a partir de amido e gelatina, mesmo com incompatibilidade termodinâmica entre os polímeros foram investigados. Os hidrogéis carregados com metronidazol mostraram boa atividade antimicrobiana contra *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis*. As formulações desenvolvidas podem ser testadas como veículos de entrega de medicamentos e nutracêuticos em indústrias farmacêuticas e alimentares (MALLICK et al., 2014). Outra investigação sobre hidrogéis, com hidrofiliabilidade variável, com base em amido quimicamente modificado e reticulado com ácido cítrico carregados com o antibiótico levofloxacina apresentaram cinética de liberação mais lenta em função do maior tempo de reticulação. Isto se justifica pelo o aumento do tempo de reticulação que levou a uma maior densidade da rede microscópica do hidrogel obtido (RADU et al., 2013).

Anti-inflamatórios como rofecoxib em hidrogéis transdérmicos (NAZIM et al., 2011) e ibuprofeno em hidrogéis de permeabilidade seletiva (SHALVIRI et al., 2010) foram potencialmente útil para em projeto de formulações de dispositivos liberação controlada de drogas. Várias fontes de amido, modificações e derivados de amido fornecem uma variedade de materiais, que podem ser utilizados em aplicações farmacêuticas. O uso de hidrogéis em aplicações biomédicas e farmacêuticas ajudou a resolver problemas de biocompatibilidade relativamente complicados, porque exibem algumas propriedades comuns aos sistemas biológicos (REIS et al., 2008)

#### **3.1.4. Micropartículas**

As micropartículas podem se apresentar nas formas de microcápsulas, que se caracterizam por apresentarem um núcleo oleoso onde está o ativo e as microesferas como um sistema matricial polimérico. Microcápsulas de gelatina reticulada com amido oxidado foi testada como sistema de liberação de vitamina C, revelando um comportamento de liberação controlada nas primeiras 3 horas de contato com um meio aquoso, independente do intumescimento (CHEN et al., 2017). O potencial de micropartículas desenvolvidas como sistema de entrega de dexametasona (BALMAYOR et al., 2009) e diclofenaco sódico (LIU et al., 2007) também foram avaliados.

Microesferas sensíveis à mudança de pH foram sintetizadas a partir de amido de milho enxertado com poli(acrilamida) hidrolisada. Vários lotes de microesferas

carregadas com aceclofenaco foram preparados pelo método de gelificação iônica. O pH intestinal (alcalino) simulado desencadeou o maior inchaço e maior liberação de fármaco das microesferas em comparação com o pH ácido, o que é muito crucial na concepção e desenvolvimento do fornecimento de drogas específicas do local (SETTY; DESHMUKH; BADIGER, 2014). Outros copolímeros foram sintetizados para formulação de microesferas a partir da modificação de amido e ácido polilático contendo como fármaco modelo a cefotaxima de sódio. As microesferas (diâmetro médio de 99,3  $\mu\text{m}$ ) não tiveram explosão durante a liberação do fármaco (YANG et al., 2014c).

A mistura de amido/gelatina com e sem reticulação com glutaraldeído foi utilizada para sintetizar micropartículas para administração de azul de metileno. O teor de libertação *in vitro* do fármaco diminuiu significativamente a medida que a proporção de reticulação aumentou e a proporção de amido na mistura diminuiu (PHROMSOPHA; BAIMARK, 2014). Outros agentes de reticulação de micropartículas estudadas foram o trimetafosfato de sódio (PHROMSOPHA; SRIHANAM; BAIMARK, 2012) e epicloridrina (THOMBRE; CHAUDHARI; KADAM, 2009).

Ainda sobre micropartículas reticuladas, microesferas com amido solúvel e reticulado com N, N'-metileno-bisacrilamida, e  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  como um iniciador, e carregadas com curcumina apresentaram uma estreita distribuição de tamanho com 85% entre 4 a 10  $\mu\text{m}$  e um diâmetro médio de  $7,0 \pm 1,2 \mu\text{m}$ . Estudos de liberação *in vitro* foram realizados em meio pH 7,4 para simular as condições intestinais. Os resultados mostraram uma liberação controlada de curcumina por um período de 96 h em comparação com a curcumina pura (ZHU; LI, 2013).

O desenvolvimento de microesferas bioadesivas dirigida ao cólon contendo metronidazol foram preparadas usando amido de arroz *Assam Bora*. O estudo *in vitro* de liberação de fármaco de formulações otimizadas, em diferentes ambientes fisiológicos, confirmou a liberação insignificante de metronidazol nas condições fisiológicas do estômago (10 - 12,5%) e do intestino delgado (< 25%). Além disso, a liberação rápida da droga em conteúdo cecal (> 90%) indicou que a liberação da droga não foi afetada pelo ambiente do trato gastrointestinal. Os padrões de liberação de metronidazol exibiram liberação lenta e prolongada, o que mostra o potencial dessas microesferas como um transportador de fármaco dirigido ao cólon (AHMAD et al., 2012).

A técnica de secagem por pulverização foi utilizada no preparo de microesferas mucoadesivas de amido modificado e combinações com carbopol 974P e hidroxipropilmetilcelulose. O cloridrato de propranolol foi incorporado nas microesferas com uma eficiência entre 84-100%. As microesferas apresentaram boas propriedades mucoadesivas nas mucosas gástrica e intestinal e uma libertação prolongada dependente do pH (SURINI; ANGGRIANI; ANWAR, 2009). Microesferas preparadas pela técnica sonoquímica foram testada como plataforma de liberação insulina e outras drogas, e demonstrou bons resultados (GRINBERG; GEDANKEN, 2010).

O processo de cristalização de amido gelatinizado foi investigado sobre a influência de diferentes tipos de aditivos comuns na produção de microesferas, tais como o tampão de carbonato, polietileno glicol e albumina de soro bovino (ELFSTRAND et al., 2007a). Também, foi avaliada a formação de micropartículas com o nível de ordenação ou o nível de estabilidade térmica controlada pela variação do tempo de incubação a diferentes temperaturas (ELFSTRAND et al., 2007b).

Um pó mucoadesivo (63  $\mu\text{m}$ ) de amido/poli(ácido acrílico) seco por pulverização e submetido a diferentes tratamentos térmicos para induzir reticulação entre os grupos funcionais de amido e poli (ácido acrílico) foi utilizado como plataforma para a administração nasal de diferentes peptídeos (insulina, calcitonina de salmão e somatropina) e de um fármaco convencional (tartarato de metoprolol) em coelhos. A capacidade de aumento da viscosidade do pó após a hidratação em contato com a mucosa nasal permitiu a administração de insulina sem intensificadores de absorção adicionais. Esta combinação na formulação e o tratamento térmico amplificou a capacidade mucoadesiva do pó (COUCKE et al., 2009).

### **3.1.5. Filmes**

Os filmes poliméricos são obtidos a partir da mistura entre polímeros com adição de plastificantes e/ou reticulantes, e posterior evaporação do solvente (técnica *casting*). O amido e seus derivados são bastantes utilizados na elaboração de filmes, por isso, filmes de acetado de amido foram avaliados quanto a toxicidade após a exposição oral de ratos *Wistar* por 90 dias, não sendo evidenciadas

toxicidade clínica em parâmetros hematológicos, bioquímicos ou renais nos animais tratados com amostras de filmes. Os resultados indicaram possível segurança deste biofilme em formulações farmacêuticas, como dispositivos de entrega de drogas (JESUS et al., 2015a, 2015b).

O uso de filmes poliméricos como revestimento de formas farmacêuticas sólidas, cuja solubilidade é dependente do pH ou podem ser degradados pela microbiota colônica representa uma estratégia tecnológica promissora destinadas à administração de fármaco específico do cólon. Neste contexto, a associação de amido resistente e pectina resultou em filmes com alta resistência à digestão por enzimas pancreáticas e filmes contendo menor proporção de pectina apresentaram menor dissolução em meios ácidos (MENEGUIN; CURY; EVANGELISTA, 2014).

Nesta mesma perspectiva de formulações, filmes mistos de amidos com alto teor de amilose e etilcelulose foram usados como revestimento de pellets carregados com ácido 5-aminossalicílico. A otimização da formulação de revestimento, isto é a proporção entre os polímeros, espessura do filme e tipo de amido, foi realizada primeiro em meio isento de enzima, assemelhando-se as condições no estômago e no intestino delgado. Este estudo mostrou que filmes amido de alto teor de amilose poderiam ser usados com sucesso como dispositivos de entrega específicos do cólon (FREIRE et al., 2009a, 2009b, 2010a). Filmes de acetato de amido resistente (CHEN et al., 2011) e filmes de amido de ervilha e etilcelulose (KARROUT et al., 2011) também foram relatados como promissores em aplicação como revestimento de pellets para entrega de droga no cólon. O ácido 5-aminossalicílico foi escolhido como fármaco, pois é frequentemente utilizado para o tratamento local desse tipo de doença.

Filmes de amido puro são muito hidrofílicos, e geralmente são preparados com adição de outros polímeros na sua formulação. O látex de borracha natural desproteïnizada e diferentes tipos de amido (batata, arroz, glutinoso) e glicerina adicionada como plastificante foram utilizados no preparo de filmes para carrear lidocaína. O filme foi aplicado como adesivo transdérmico de lidocaína e avaliou seu perfil de liberação *in vitro* do fármaco. Os filmes apresentaram boa aparência e uma liberação lenta e contínua do fármaco (WAIPRIB et al., 2017).

A fim de melhorar a termoestabilidade, as propriedades mecânicas e a resistência à água foram adicionadas microcápsulas de quitosana na matriz de filmes de amido, e utilizados como sistema de liberação de antofloxacina. Após a

incorporação das microcápsulas de quitosana na matriz de filme, as interações sinérgicas entre os componentes do filme foram significativas. A extensão da degradação do filme e o inchaço das microcápsulas no sistema de liberação indicaram que o fármaco libertado do filme era sensível ao pH, e este filme exibiu eficácia farmacodinâmica devido à liberação eficiente do fármaco (HUO et al., 2016).

Filmes com ácido acetilsalicílico enxertado no amido por reação de esterificação e revestidos com álcool polivinílico por impregnação demonstraram uma perfeita distribuição do ácido acetilsalicílico no amido e demonstraram propriedades como plataformas de carreamento de outras drogas. Os filmes preparados foram capazes de liberar maior quantidade de aspirina diretamente no intestino (em pH neutro) e apenas uma pequena quantidade no estômago durante um longo período (AL-ADEEMY; ALSHEIKH; AOUAK, 2014).

Prepararam-se filmes de mistura de amido de mandioca e *konjac glucomannan* e foram utilizados para carrear a teofilina. A cinética de liberação foi ajustada ao modelo cinético de *Higuchi*, com mecanismo correspondente ao transporte anômalo com cinética não-fickiana, indicando relaxação acoplada por difusão/polímero. Os filmes mostraram uma liberação mais sustentada e estável da teofilina, mesmo após armazenamento durante vários meses (NAIR; JYOTHI, 2013a). Para os filmes de amido/lignina plastificado com glicerol e utilizados nos estudos de liberação da ciprofloxacina, a cinética de liberação foi ajustado ao modelo de *Korsmeyer-Peppas*. Os filmes mostraram uma rápida liberação de ciprofloxacina em uma hora, e em seguida, a taxa de liberação da droga diminuiu e atingiu um estado estável no final do décimo dia (ÇALGERIS et al., 2012).

O desenvolvimento de um polímero à base de amido com ligações de uretano foi usado como sistema de liberação de fármacos oftalmológicos, utilizando dois fármacos diferentes (maleato de timolol e flurbiprofeno sódico). O amido foi modificado com metacrilato de 2-isocianatoetila para obter um polímero contendo ligações duplas carbono-carbono em sua estrutura (VIEIRA et al., 2008). Além, de usar o amido e/ou seus derivados na formulação como polímero formador de filmes, pode-se utilizá-los como agente de reticulação. Como na pesquisa de preparo de filmes de queratina e álcool polivinílico reticulados pelo dialdeído de amido (*amido* modificado por oxidação com periodato) para uma potencial liberação de droga (DOU et al., 2015).

### 3.1.6. Micelas

As micelas poliméricas têm sido amplamente estudadas e podem ser formadas a partir de copolímeros anfifílicos, que se micelizam espontaneamente em solventes orgânicos, formando estruturas ramificadas de uma camada externa de um polímero hidrofílico e um núcleo de um polímero hidrofóbico. As micelas poliméricas demonstraram propriedades notáveis e únicas, por melhorar a solubilidade de drogas hidrofóbicas em água, com prolongamento *in vivo* de tempos de circulação e pode causar maior acumulação de fármaco em células alvo devido ao efeito de permeabilidade e retenção (WU et al., 2016). As propriedades funcionais das micelas à base de polímeros anfifílicos tornam-nas ideais para o encapsulamento e a administração de medicamentos anticancerígenos (CHEN et al., 2016a).

Micelas poliméricas a base de amido mPEGilado foram propostas como plataforma de entrega de agentes anticancerígenos, tal como doxorrubicina e obtiveram resultados promissores. Tais como as micelas sintetizadas a partir do uso de copolímeros a base de amido e poli(etileno glicol), na qual utilizavam como reticulantes do núcleo o *ácido ditiodipropiônico* e ácido octanodioico (CHEN et al., 2016b), ácido desoxicólico hidrofóbico (YANG et al., 2014b) e ácido lipoico (ZHANG et al., 2013).

Foram sintetizados e caracterizados novos amidos de 2-hidroxi-3-butoxi-propilo termorresistentes que exibiu temperatura de solução crítica mais baixa ajustável e foi ajustada controlando a substituição molar do grupo 2-hidroxi-3-butoxi-propilo. O experimento *in vitro* de liberação de drogas mostrou que as micelas puderam ser úteis como sistema inteligente de entrega de drogas. Pois, demonstraram características notáveis, como boa biodegradabilidade e biocompatibilidade e possibilidade de aplicações em campos biomédicos. Além disso, a mesma abordagem pode ser tomada usando grupos hidrofóbicos diferentes do grupo butilo e estendida facilmente para a preparação de vários tipos de polímeros à base de amido com propriedades de termorresistência e automontagem (JU; YAN; ZHANG, 2012).



### 3.1.7. Matrizes fibrosas

Matrizes poliméricas compostas por fibras com diâmetros micro ou nanométricos podem potencializar características como o reduzido tamanho de poro e o aumento exponencial da sua área superficial em função do volume. Estas características diversificam o campo de aplicações desde matrizes de suporte para tecidos biológicos e aplicações biomédicas, nanofiltros, suportes para liberação controlada de drogas ou mesmo em aplicações têxteis.

*Electrospinning* é uma técnica de produção de fibra que pode fabricar fibras com diâmetros variando de microescala a nanoescala. Foi desenvolvida fibra a base da mistura de amido de arroz glutinoso e álcool polivinílico. O maleato de clorfeniramina foi incorporado na matriz fibrosa e o perfil de liberação do fármaco demonstrou uma liberação bifásica: uma liberação rápida inicial na fase do álcool polivinílico, enquanto que a fase do amido de arroz glutinoso exibiu uma propriedade de liberação sustentada (JAITURONG et al., 2017).

Nanofibras compostas de amido e ampicilina exibiram propriedades de liberação de fármaco eficientes e controladas (TANG et al., 2016). Nanofolhas desenvolvidas através da redução de óxidos de grafeno funcionalizadas com amido solúvel apresentaram boa biocompatibilidade e exibiu uma alta capacidade de carga do fármaco hidroxamicaptotecina. E testes de toxicidade celular sugeriram que as nanofolhas não foram tóxicas para as células SW-620 (LIU et al., 2015).

Nanofibras de acetato de amido com diferentes graus de substituição foram desenvolvidas usando ácido fórmico e água como solventes. Os resultados mostraram que o sistema ácido fórmico/água como solventes originou nanofibras homogêneas e finas e a maior tenacidade obtida neste estudo foi de 17,9 MPa. Além disso, nanofibras com maior grau de substituição tiveram uma explosão inicial mais baixa e uma taxa de liberação de diclofenaco de sódio mais constante do que aquelas com menor grau de substituição (XU; YANG; YANG, 2009).

A liberação e sua relação com os parâmetros cinéticos e termodinâmicos da sorção do fármaco sobre as fibras de acetato de amido foram estudadas usando diclofenaco, 5-fluorouracil e metformina como drogas modelo. Até 12% de diclofenaco, baseado no peso de acetato de amido, pode ser carregado em fibras. Drogas com maior energia de ativação para difusão, menores coeficientes de difusão e maior afinidade por fibra de acetato de amido, como o diclofenaco, são

mais adequadas para o carregamento por sorção. Verificou-se também que temperaturas elevadas atingirão uma maior capacidade de carga e uma taxa de libertação mais constante (XU; YANG, 2010).

### 3.1.8. *Pellets*

O processo de “peletização” consiste na aglomeração por via úmida de pós finos contendo as substâncias ativas e os excipientes em pequenas unidades esféricas ou microgrânulos, um sistema múltiplo de geometria quase esférica. A extrusão por fusão a quente com peletização da superfície da matriz é uma excelente técnica para produzir continuamente pastilhas esféricas de amido quase monodispersas (BIALLECK; REIN, 2012).

Estudos envolvendo *pellets* de amido de milho, ervilha e batata evidenciaram o processo de intumescimento como principal mecanismo de libertação de fármacos tais como ibuprofeno, paracetamol, fenazona e cloridrato de tramadol. Verificou-se, ainda, que o tamanho do grânulo, porosidade e velocidade com que o penetrante difunde para o núcleo do *pellet*, a solubilidade em água do fármaco, bem como a estrutura molecular e composição dos amidos são os principais fatores que influenciam a libertação do fármaco dos *pellets* intumescidos (BIALLECK; REIN, 2012).

A entrega de fármacos específica do cólon pode ser conseguida com formas de dosagem revestidas com biopolímeros que são metabolizados seletivamente pela microflora do cólon e ainda resistentes à digestão enzimática no intestino delgado. *Pellets* revestidos com uma dispersão de amido de alta amilose (Hylon VII) e etilcelulose (*Surelease*) foram investigados para a entrega do ácido 5-aminossalicílico *in vivo* no colón de coelhos. Os resultados sugeriram que o revestimento foi capaz de prevenir a libertação do fármaco no estômago e no intestino delgado, mas permitindo a libertação do fármaco no cólon. Os *pellets* revestidos foram recuperados das fezes dos coelhos após o estudo de 24 horas. Eles tinham um teor de droga <40%, sugerindo que o revestimento de película tinha sido digerido pelas amilases bacterianas do cólon e o fármaco foi libertado especificamente no cólon dos coelhos. Estes dados demonstraram que o sistema de entrega de drogas proposto tem o potencial de distribuir drogas especificamente no cólon (FREIRE et al., 2010b).

### 3.1.9. Emulsão

As emulsões de *Pickering* são estabilizadas por partículas sólidas em vez de surfactantes e têm sido amplamente investigadas em campos farmacêuticos e cosméticos, pois apresentam menos efeitos adversos do que as emulsões clássicas. A única investigação que propôs uma emulsão como dispositivo de entrega de droga aplicou-se uma abordagem de Qualidade por Design (QbD) para seu desenvolvimento.

A abordagem qualidade por design (QbD) criou com sucesso a qualidade nas emulsões de *Pickering*, permitindo o desenvolvimento de emulsões hidrofílicas carregadas de drogas estabilizadas pelo amido com características organolépticas e estruturais desejadas. Os resultados obtidos sugerem que esses sistemas são um veículo promissor para ser usado em produtos para administração tópica (MARTO et al., 2015).

### 3.1.10. Pró-fármacos

Os pró-fármacos são fármacos em sua forma inativa ou substancialmente menos ativas que quando administrados, sofrerão uma biotransformação *in vivo*, passando a produzir metabólitos ativos. Em comparação com o encapsulamento físico, as estratégias de conjugação seriam mais preferíveis porque os fármacos conjugados em polissacarídeos podem produzir pró-fármacos mais estáveis com apenas dois ingredientes, o que pode minimizar a possível toxicidade induzida por outros materiais estranhos (HU et al., 2016).

O hidroxietilamido, um derivado do amido, apresenta alta solubilidade em água, biocompatibilidade, biodegradabilidade e boas aplicações clínicas. Por isso foi utilizado na síntese de um pró-fármaco conjugado com doxorrubicina. Este conjugado prolongou o tempo de meia-vida do fármaco e se acumulou preferencialmente em tumores, com a liberação oportuna do fármaco e causando citotoxicidade tumoral seletiva. O dispositivo polimérico demonstrou ser um pró-fármaco eficaz e seguro de doxorrubicina para a quimioterapia contra o câncer e pode ser potencialmente traduzido para ensaios clínicos (HU et al., 2016).

Pró-fármacos com goma de acácia e amido foram preparados com drogas anti-inflamatórias não esteroides, tais como ibuprofeno, aspirina e norfloxacin. A

liberação de fármaco foi muito mais lenta na presença e na ausência de enzimas a pH 1,2 e sem enzimas a pH 7,4 (Menos de 15%). Na presença de enzimas a pH 7,4, a taxa de liberação diminuiu com o aumento do teor de fármaco (BYAKOD; LONIKAR, 2012).

### **3.1.11. Scaffolds**

Os *scaffolds* são estruturas tridimensionais porosas utilizadas para estimular o desenvolvimento celular e a regeneração de tecidos do corpo humano, e para a liberação de substâncias bioativas que permitem, por exemplo, a cicatrização dos ossos em casos de fraturas (KUNDU et al., 2010). Nesta pesquisa bibliográfica apenas um trabalho foi citado utilizando amido na formulação deste tipo dispositivo como liberação de fármaco.

Grânulos de amido foram utilizados como formadores de poros e agente consolidador, conferindo boa homogeneidade nos *scaffolds* de hidroxiapatita e fosfato de beta-tri-cálcio para incorporação do fármaco ceftriaxona para tratamento de osteomielite. Os resultados do estudo indicaram que a capacidade dos sistemas porosos de entrega de droga para liberar ceftriaxona é altamente influenciada pela seleção do material transpostador, sendo que a hidroxiapatita exibiu melhor perfil de liberação que o fosfato de beta-tri-cálcio; devido à maior afinidade dos respectivos grupos funcionais, apoiados pelos resultados do potencial de superfície (KUNDU et al., 2010).

### **3.1.11. Outros**

Outras formas não definidas para dispositivos de liberação foram relatadas. Copolímeros enxertados de metóxi-poli(etileno glicol)/amido através de bromoacetilação de amido de batata seguido de substituição de metóxi-poli(etileno glicol) com diferentes massas molares (MPEG-500, MPEG-2000 e MPEG-5000) foram sintetizados para carreamento do antibiótico ceftizoxima. Os resultados demonstram que os copolímeros enxertados são bons candidatos para uso nos sistemas de entrega controlada de drogas, e apresentaram comportamento dependente do pH na investigação da liberação do fármaco (MOVAGHARNEZHAD; NAJAFI MOGHADAM, 2016).

Monômeros sintetizados a partir da reação com cloreto de acrilóilo, e posteriormente enxertado em amido foi usado para imobilizar o fármaco atenolol (na forma de sal) por ligações iônicas. Verificou-se que a liberação ocorreu em meio alcalino em vez de em meio ácido e verificou-se que fatores como o volume e a hidrofiliabilidade da unidade de amido não tinham efeito significativo na liberação do fármaco (ALFAIFI et al., 2014). O carboximetilamido foi preparado e depois convertido em dois copolímeros diferentes por enxerto de monômeros de acrilamida ou hidroxietilacrilato utilizando o método de polimerização por radicais livres. Os copolímeros preparados foram testados no carregamento de antibiótico cefalexina, demonstraram ser um bom candidato para o carregamento de fármacos e uso em sistemas de entrega controlada de fármacos (AVVAL; MOGHADDAM; FAREGHI, 2013).

Esferas com porosidade e morfologia diferentes, variando as proporções entre o agente de formação de poros e a mistura de alginato de sódio/amido foram utilizadas para incorporação de cloridrato de ciprofloxacina. A liberação do fármaco variou entre 7% e 67%, dependente das proporções da composição da mistura e dos agentes formadores de poros. As esferas contendo proporção igual de alginato de sódio e amido mostraram 20% de liberação do fármaco em 2 horas, enquanto as esferas enriquecidas com alginato de sódio apresentaram até 65% de liberação do fármaco (CHRISTE SONIA MARY; SASIKUMAR, 2015). Outro trabalho com esferas como dispositivo de liberação foi relatado utilizando quitosana e amido na sua formulação e incorporação do fármaco maleato de clorfeniramina. As condições ótimas obtidas são 60% de quitosana, 40% de amido, 10% de hexametáfosfato de sódio, 15% de glutaraldeído e 6,25 horas de liberação do fármaco em valores de pH de 2,2 e 7,4 (KUMARI; SINGH; SINGH, 2016).

O hidroxietilamido foi modificado por hidrólise ácida e enzimática, seguida de oxidação. Com essas modificações proporcionou um local para acoplar fármacos de baixo peso molecular. O hidroxietilamido oxidado apresentou-se mais transparente, liso e menos viscoso e pode ser utilizado para acoplamento com compostos bioativos para melhorar o seu perfil farmacocinético (ABBAS; HAMEED; KRESSLER, 2013). O fármaco tetraciclina foi adsorvido em nanotubos de carbono de paredes múltiplas e incorporado na solução de amido obtendo assim membranas compósitas para aplicação como dispositivos de liberação de drogas (SAVITHA, 2015).

### 3.2 Patentes

Foram encontradas 18 patentes na base de dados *Derwent Innovations Index* compreendendo os anos de 2017 a 2010, não sendo encontrados registros de patentes nos anos 2009 a 2007, como é mostrado na **Tabela 4**. Observa-se uma preocupação maior em proteger as invenções nos últimos anos, de 2014 a 2017, havendo um maior número de depósitos de patentes neste período. São propostos diferentes formulações de dispositivos poliméricos de liberação de fármacos contendo amido na sua composição, tais como micropartículas, pellets, nanopartículas, hidrogeis, filmes e uso da técnica de copolimerização para modificar o amido ou seus derivados. Isto comprova a versatilidade do amido em produzir diferentes materiais, ampliando seu campo de aplicações.

**Tabela 4.** Patentes depositadas que utilizaram amido em dispositivos de liberação de fármacos (Derwent Innovations Index).

Número da patente/ano	Inventor/ depositante	Título	Inovação
BR102016010 730-A2/2017	DE ASSIS AS; DETONI DA SILVA CB; KOTWISKI FO.	As micropartículas utilizadas como transportador de fármaco ou sistema de liberação ativa para formulação de sistema de liberação controlada na área farmacêutica, cosmética, química e alimentícia em formas como em produtos semissólidos, tópicos e orais, compreendem o amido de araruta	Envolve um método de preparação das micropartículas que (A) modifica quimicamente o amido de araruta; e (B) gera micropartículas por esterificação com agentes de reticulação. As micropartículas compreendem amido de araruta com um tamanho de 0,5-50 pm. Podem ser utilizadas como transportador de fármacos ou sistema de liberação ativa para formulação na área farmacêutica, cosmética, química e alimentícia em formas como em produtos sólidos, líquidos, gelados, semissólidos, tópicos e orais (todos reivindicados).
CN107189085 -A/2017	CHINESE ACAD TROPICAL AGRIC SCI AGRO-PRO	Preparação de nanoamido útil como transportador de fármacos, consiste em usar amido seco, por processamento a jato de alta velocidade, vibração, esmagamento usando triturador ultramicro para obter nanoamido	Método de preparação de nanoamido compreende o amido seco, processamento a jato de alta velocidade, vibração, esmagamento usando triturador ultramicro. É útil como reador de fármaco, como vetor marcador de reação de imunoensaio, como revestimento de papel e acessórios de processamento de alimentos (reivindicado).

Tabela 4 (Continuação)

Número da patente/ano	Inventor/ depositante	Título	Inovação
<b>CN106432746 -A/2017</b>	UNIV. HUAZHONG SCI & TECHNOLO GY	Novo copolímero anfifílico de hidroxietilamido conjugado com ácido polilático utilizado para preparação de nanossistemas de entrega de drogas para medicamento antitumoral	O copolímero anfifílico de ácido polilático conjugado com hidroxietilamido anfifílico pode ser usado para preparação de sistema de liberação de fármacos antitumorais (todos reivindicados). O copolímero melhora o tempo de circulação do medicamento no corpo, reduz os efeitos tóxicos e colaterais do medicamento e realiza um excelente efeito antitumoral.
<b>CN106420668 -A/2017</b>	GUANGDON G TAIBAO MEDICAL SCI TECHNOLO GY	Preparação de material de suporte de liberação sustentada à base de amido utilizado para preparar o sistema de administração de fármaco de liberação sustentada controlada por suspensão de amido gelatinizado, o resfriamento, o tratamento de enzimas desramificante pululanase e a adição de vitamina C	A preparação de material de suporte de liberação sustentada à base de amido compreende a preparação de 5-25% em peso de suspensão de amido, gelatinizando, arrefecimento a 40-60 °C, adicionando a enzima pululanase, vitamina C, peróxido de hidrogênio e ácido fenólico solúvel, enxertando sob atmosfera de nitrogênio durante 6-24 horas, lavando repetidamente com etanol, secando, esmagando para obter amido enxertado fenólico, adicionando 10-50% em peso de glicerol e agitando durante 5-7 horas. O material de suporte de liberação sustentada baseado em amido não é tóxico, tem operação simples e bom efeito de remoção de radicais livres.
<b>CN106389345 -A/2017</b>	LI Z.	Preparação de microesferas de amido de mandioca usada como transportadora de fármacos, misturando emulsionante contendo na fase oleosa o óleo de soja e contendo na fase aquosa água destilada e amido de mandioca, adicionando iniciador, centrifugando e secando o produto	O método é útil para preparar microesferas de amido de mandioca, que é usado como transportador de fármacos. O método de preparação é simples e rápido, tem excelente reprodutibilidade e requer condições de reação leves. A microesfera preparada tem tamanho de partícula de 30-80 µm.
<b>US201634621 0- A1;CN106267 216- A;TW2016419 38-A/2016</b>	CHANG C; ZHANG C	Pellet magnético médico utilizado como suporte de fármaco compreende matriz porosa compreendendo celulose e/ou amido modificado e pó magnético distribuído na matriz	Pellet magnético médico compreende a primeira matriz com poros e compreendendo celulose e/ou amido modificados e pó magnético distribuído na matriz. O pó magnético é feito de material magnético ou induzido a ser magnético. Pellet magnético médico usado como portador de fármaco é estável e pode suportar 20-100 mPa.

Tabela 4 (continuação)

Número da patente/ano	Inventor/ depositante	Título	Inovação
US9480749- B1/2016	UNIV. KING SAUD	Preparação de filmes de nanocompósitos, incluindo nanofibras de amido, usado como transportador de fármaco, compreende a adição de ácido clorídrico e glicerol a uma solução aquosa, incluindo nanofibras de amido e fármaco, colocando a mistura em banho-maria e secagem	Preparação de um filme nanocompósito com nanofibras de amido, que: são renováveis, verdes, não tóxicas, ambientalmente amigáveis e de baixo custo; aumenta a liberação de ácido acetilsalicílico ou seja, mais de 70% em peso a um pH 7 durante um período de 76 horas, proporcionando assim a liberação controlada do fármaco; e são biodegradáveis e capazes de responder a diferentes meios estomacais aquosos, portanto, facilitam a secreção de drogas previsível e consistente durante um longo período de tempo.
RU201415439 5-A/2016	ARTYUKHO V AA; SHTILM AN MI; AMFION SCI-PRODN CENT LLC; et. al	Hidrogel útil em agente para entrega de drogas para o tratamento da doença por exemplo, do olho, obtido por mistura de uma solução contendo um derivado insaturado do álcool polivinílico e derivado insaturado do 2-hidroxiethylamido por polimerização	O hidrogel é obtido por polimerização a partir de solução contendo uma mistura de derivado insaturado de álcool polivinílico (I) e derivado insaturado de 2-hidroxiethyl-amido (II). Pode ser útil como material para preenchimento de defeitos de tecido macio e cavidades pós-operatórias e como agente para entrega de fármaco para o tratamento de doenças do cérebro, olho, nariz, orelha, sistema respiratório, sistema digestivo, sistema genit urinário, sistema musculoesquelético, sistema hematopoiético e sistema cardíaco.
CN105125499 -A/2016	HE X; YANG H; ZHOU H.	Preparação do suporte de fármacos de focagem magnética de terapia intervencionista, adicionando hidróxido de sódio ao amido, adicionando a solução de tetrahidrato de cloreto de ferro (II), soluções de mistura, mistura reacional, resfriamento e secagem	O método para a preparação de um suporte de fármacos de focagem magnética de terapia intervencionista envolve a adição de hidróxido de sódio no amido, nitrogênio de alta pureza no reator e descarga de ar interno, e íon ferroso e íon férrico a partir de solução aquosa de cloreto de ferro (II).
CN104839458 -A/2015	WEI G.	Aditivo alimentar medicinal compreende polihexametileno guanidina, agente sinérgico, acesulfame, amido de milho, transportador de fármaco solúvel em água e água purificada	O aditivo alimentar medicinal compreende 0,01-20% de polihexametileno guanidina, 0,01-20% de agente sinérgico, 0,01-0,4% de acesulfame, 20-50% de amido de milho, 40-80% de transportador de fármaco solúvel em água. Interage rapidamente com agentes patogênicos no estômago e não causa efeitos colaterais tóxicos, não deixa resíduos no corpo e não produz patógenos resistentes aos medicamentos.



Tabela 4 (Continuação)

Número da patente/ano	Inventor/depositante	Título	Inovação
CN104624129-A; CN104624129-B/2015	FU X; LUO Z; WANG X.	Preparação de nanoesferas de amido de tipo líquido iônico usando como, por exemplo, material de suporte de fármaco, envolve a adição de epicloridrina a microemulsão de óleo líquido iônico, reação, resfriamento, adição de etanol anidro, precipitação, lavagem e secagem	Preparação de nanoesferas de amido iônicas de tipo líquido usadas como material de suporte de fármaco e material cosmético. O método fornece eficientemente nanoesferas de amido de tipo líquido iônico com excelente desempenho de adsorção, degradabilidade e compatibilidade biológica, e alta estabilidade coloide.
CN104293864-A/2015	UNIV. JIANGNAN	Síntese de amido-glicogênio útil na administração de fármacos, preparando amido de arroz glutinoso e dextrina como substrato, adicionando enzima ramificante, catalisando a transglicosilação e obtendo dextrina de cadeia curta e amido de arroz	Método para sintetizar amido-glicogênio, envolve (a) preparar amido de arroz glutinoso com grau de polimerização uniforme e dextrina como substrato e enzima ramificadora de amido, e (b) catalisando a transglicosilação da conversão do substrato usando enzima ramificante, obtendo dextrina ramificada a partir do amido e obtendo dextrina de cadeia curta.
CN103467753-A/2014	UNIV HUAZHONG SCI & TECHNOLOGY	Fabricação de micelas de copolímeros anfifílico de hidroxietilamido enxertado com ácido polilático usados como veículo para fármacos, envolve a copolimerização de enxerto de hidroxietilamido processado e de monômero de ácido lático, a desproteção e evaporando	A copolimerização por enxerto de hidroxietilamido contendo um grupo hidroxilo parcialmente protegido e monômero de ácido lático é realizada, para obter nanomicelas. O método fornece eficientemente micelas de copolímero anfifílico de ácido polilático enxertado com hidroxietilamido com taxa de liberação de fármaco controlada
EP2641591-A1; EP2641591-B1/2013	BACINOGLU S; CEVHER E; CIRIT U; et al.	O uso copolímeros de amido enxertado com ácido poliacrílico ou formas tiolado na fabricação de um sistema suporte de fármaco vaginal de liberação prolongada	É reivindicada a utilização de copolímeros de amido-enxerto-poliacrílico ou formas tioladas para o fabrico de um sistema de suporte de fármaco vaginal de liberação prolongada com propriedades mucoadesivas melhoradas, biodegradável, biocompatível e não tóxico.

Tabela 4 (Continuação)

Número da patente/ano	Inventor/depositante	Título	Inovação
CN102250258 -A/2011	JU B; YUAN X; ZHANG S.	O derivado de amido duplo-sensível de pH/temperatura para administração de fármaco, sensor, tecnologia biológica, emulsificação, catálise inteligente e engenharia de separação, é parte de hidroxila de amido	Um derivado de amido duplo-sensível a pH/temperatura para administração de fármaco, sensor, tecnologia biológica, emulsificação, catálise inteligente e engenharia de separação. O derivado integra as vantagens dos materiais de polimerização de amido e pH/temperatura e tem um preço barato, biocompatibilidade favorável, menos toxicidade, degradabilidade e propriedades sensíveis ao pH/temperatura;
KR201111160 4-A; KR1668991- B1/2011	HUH KM; BAEK EJ; KWANGKA	Método para preparação de hidrogel superporoso biodegradável que é utilizado como transportador de fármacos por exemplo, sistema de administração de fármaco, envolve a produção de amido, a introdução de um grupo de vinilo no amido e o fluxo de gás para formar hidrogel	Um método de preparação de hidrogel superporoso biodegradável envolve a sulfatação do amido solúvel em água e a introdução de um grupo vinil no amido. Pode ser utilizado como sistema transportador de fármaco, um dispositivo médico (todos reivindicados). O método permite melhorar a durabilidade e a resistência mecânica do hidrogel superporoso e fornece uma estrutura de poro regular para o hidrogel superporoso.
US201121820 9-A1/2011	YERED PD.	Composição de sistema de libertação de fármaco nutricional hipoalergênico sustentado para cicatrizar camadas de tecidos de toxina em que o fármaco penetra compreende óleos não geneticamente modificados, óleos tratados com não químicos, frangos e extratos de legumes e frutas	A composição de sistema de liberação de fármacos de amplo espectro (reivindicado) é útil para cicatrização de camadas de tecido de toxina nas quais o medicamento penetra. Aumenta a quantidade de nutrientes em uma camada de toxina onde um fármaco penetra pode produzir benefícios terapêuticos significativos e pode estar correlacionado com a cicatrização de qualquer crescimento de tecido contaminado, danificado e/ou induzido artificialmente.
CN101619103 -A/2010	JU B; YAN D; ZHANG S.	O derivado de amido sensível à temperatura para, por exemplo, o transportador de fármaco, é obtido por substituição de hidrogênio em grupos hidroxil de amido utilizando grupos hidrofóbicos e grupo hidrofílico com grau substituído específico	Um derivado de amido sensível à temperatura é obtido por substituição de hidrogênio em grupos hidroxil de amido por grupo hidrofóbico. Os usos incluem, carreadores de fármacos, sensores, surfactante, material catalítico e processo de separação. É econômico e tem excelente compatibilidade biológica e desempenho de resposta à temperatura com toxicidade reduzida.

Fonte: Autoria Própria.

#### 4. Conclusão

O amido é um biomaterial versátil com ampla aplicação na indústria farmacêutica, sobretudo após sofrer modificações físicas ou químicas ou em misturas com outros polímeros naturais. Sobre o uso de amido nas formulações de dispositivos de administração de fármacos, a literatura informa que podem ser obtidas diferentes formas farmacêuticas, tais como comprimidos, diferentes partículas na escala nano e micro, pellets, filmes, pró-fármacos, micelas e hidrogeis. Esses dispositivos apresentam comportamentos distintos na integra ou liberação de fármacos.

#### Referências

ABBAS, M. A.; HAMEED, S.; KRESSLER, J. Selective degradation, oxidation, and characterization of hydroxyethyl starch for potential use as a drug carrier. **Starch/Staerke**, v. 65, n. 3–4, p. 264–272, 2013.

AHMAD, M. Z. et al. Development of polysaccharide based colon targeted drug delivery system: design and evaluation of Assam Bora rice starch based matrix tablet. **Current drug delivery**, v. 8, n. 5, p. 575–81, set. 2011.

AHMAD, M. Z. et al. In vitro and in vivo evaluation of Assam Bora rice starch-based bioadhesive microsphere as a drug carrier for colon targeting. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 9, n. 2, p. 141–149, 2012.

AL-ADEEMY, S. A.; ALSHEIKH, M.; AOUAK, T. Modification of starch by grafting acetylsalicylic acid: Synthesis, characterization, and application in drug release domain. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 63, n. 14, p. 716–725, 2014.

AL-KARAWI, A. J. M.; AL-DARAJI, A. H. R. Preparation and using of acrylamide grafted starch as polymer drug carrier. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 3, p. 769–774, fev. 2010.

ALFAIFI, A. Y. A. et al. Microwave-assisted graft copolymerization of amino acid based monomers onto starch and their use as drug carriers. **Carbohydrate Polymers**, v. 106, n. 1, p. 440–452, 2014.

ASSAAD, E. et al. Polyelectrolyte complex of carboxymethyl starch and chitosan as drug carrier for oral administration. **Carbohydrate Polymers**, v. 84, n. 4, p. 1399–1407, 2011.

ASSAAD, E.; MATEESCU, M. A. The influence of protonation ratio on properties of carboxymethyl starch excipient at various substitution degrees: Structural insights and drug release kinetics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 394, n. 1–2,

p. 75–84, 2010.

ATHIRA, G. K.; JYOTHI, A. N. OCTENYL SUCCINATE CASSAVA STARCH AS AN EXCIPIENT FOR CONTROLLED RELEASE. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 1, p. 200–211, 2015.

AVVAL, M. E.; MOGHADDAM, P. N.; FAREGHI, A. R. Modification of starch by graft copolymerization: A drug delivery system tested for cephalexin antibiotic. **Starch/Staerke**, v. 65, n. 7–8, p. 572–583, 2013.

BALMAYOR, E. R. et al. Preparation and characterization of starch-poly- $\epsilon$ -caprolactone microparticles incorporating bioactive agents for drug delivery and tissue engineering applications. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 4, p. 1035–1045, 2009.

BARDAJEE, G. R.; HOOSHYAR, Z. A novel biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles/hydrogel based on poly (acrylic acid) grafted onto starch for controlled drug release. **Journal of Polymer Research**, v. 20, n. 11, p. 298, 15 nov. 2013.

BIALLECK, S.; REIN, H. Drug release mechanisms of hot-melt extruded starch-based pellets. **Starch/Staerke**, v. 64, n. 5, p. 408–419, 2012.

BRAVO-OSUNA, I.; FERRERO, C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M. R. Drug release behaviour from methyl methacrylate-starch matrix tablets: Effect of polymer moisture content. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 285–293, 2008.

BROUILLET, F. et al. High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug release: Development of a spray-drying manufacturing process. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 7, p. 795–805, 2010.

BROUILLET, F.; BATAILLE, B.; CARTILIER, L. High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug-release: Formulation aspects and in vitro drug-release evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 356, n. 1–2, p. 52–60, 2008.

BYAKOD, N. V.; LONIKAR, S. V. Gum Acacia and starch based prodrugs: Preparation and Drug release studies. **Research Journal of Chemistry and Environment**, v. 16, n. 4, p. 29–34, 2012.

ÇALGERIS, İ. et al. Preparation and drug release properties of lignin-starch biodegradable films. **Starch - Stärke**, v. 64, n. 5, p. 399–407, 1 maio 2012.

CARBINATTO, F. M. et al. Insights into the swelling process and drug release mechanisms from cross-linked pectin/high amylose starch matrices. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 27–34, 2014.

CARDOSO, V. M. DE O. et al. Development and characterization of cross-linked gellan gum and retrograded starch blend hydrogels for drug delivery applications. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 65, p. 317–333, jan. 2017.

CASAS, M. et al. Tapioca starch graft copolymers and Dome Matrix® modules

assembling technology. I. Effect of module shape on drug release. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, n. 1, p. 42–47, 2010.

CHEN, H. et al. On spray drying of oxidized corn starch cross-linked gelatin microcapsules for drug release. **Materials Science and Engineering C**, v. 74, p. 493–500, maio 2017.

CHEN, L. et al. Acetylated starch-based biodegradable materials with potential biomedical applications as drug delivery systems. **Current Applied Physics**, v. 7, n. SUPPL.1, 2007.

CHEN, L. et al. A novel oral colon-targeting drug delivery system based on resistant starch acetate. **Journal of Controlled Release**, v. 152, p. e51–e52, 30 nov. 2011.

CHEN, M. et al. Dual redox-triggered shell-sheddable micelles self-assembled from mPEGylated starch conjugates for rapid drug release. **RSC Adv.**, v. 6, n. 11, p. 9164–9174, 22 jan. 2016a.

CHEN, M. et al. Preparation of redox-sensitive, core-crosslinked micelles self-assembled from mPEGylated starch conjugates: Remarkable extracellular stability and rapid intracellular drug release. **RSC Advances**, v. 6, n. 52, p. 46159–46169, 11 maio 2016b.

CHRISTE SONIA MARY, M.; SASIKUMAR, S. Sodium alginate/starch blends loaded with ciprofloxacin hydrochloride as a floating drug delivery system - In vitro evaluation. **Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering**, v. 34, n. 2, p. 25–31, 2015.

CLARA, I.; NATCHIMUTHU, N. Hydrogels based on starch-g-poly(sodium-2-acrylamido-2-methyl-1-propane sulfonate-co-methacrylic acid) as controlled drug delivery systems. **Starch/Staerke**, v. 69, n. 7–8, 2017.

COUCKE, D. et al. Influence of heat treatment on spray-dried mixtures of Amioca® starch and Carbopol® 974P used as carriers for nasal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 378, n. 1–2, p. 45–50, 2009.

DOU, Y. et al. Keratin/polyvinyl alcohol blend films cross-linked by dialdehyde starch and their potential application for drug release. **Polymers**, v. 7, n. 3, p. 580–591, 2015.

DRAGAN, E. S. et al. Multi-stimuli-responsive semi-IPN cryogels with native and anionic potato starch entrapped in poly(N,N-dimethylaminoethyl methacrylate) matrix and their potential in drug delivery. **Reactive and Functional Polymers**, v. 105, p. 66–77, ago. 2016.

EL-HAG ALI, A.; ALARIFI, A. Characterization and in vitro evaluation of starch based hydrogels as carriers for colon specific drug delivery systems. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, n. 4, p. 725–730, 2009.

ELFSTRAND, L. et al. Recrystallization of waxy maize starch during manufacturing of starch microspheres for drug delivery: Influence of excipients. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 4, p. 732–741, 2007a.

ELFSTRAND, L. et al. Recrystallization of waxy maize starch during manufacturing of starch microspheres for drug delivery: Optimization by experimental design. **Carbohydrate Polymers**, v. 68, n. 3, p. 568–576, 2007b.

ESMAEILI, A.; BEHZADI, S. Performance comparison of two herbal and industrial medicines using nanoparticles with a starch/cellulose shell and alginate core for drug delivery: In vitro studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 158, p. 556–561, out. 2017.

FATHI, M. et al. Preparation of N-isopropylacrylamide/itaconic acid magnetic nanohydrogels by modified starch as a crosslinker for anticancer drug carriers. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 64, n. 10, p. 541–549, 2015.

FREICHELS, H. et al. (Oligo)mannose functionalized hydroxyethyl starch nanocapsules: en route to drug delivery systems with targeting properties. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 1, n. 34, p. 4338, 7 ago. 2013.

FREIRE, A. C. et al. Starch-based coatings for colon-specific drug delivery. Part I: The influence of heat treatment on the physico-chemical properties of high amylose maize starches. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 72, n. 3, p. 574–586, ago. 2009a.

FREIRE, C. et al. Starch-based coatings for colon-specific delivery. Part II: Physicochemical properties and in vitro drug release from high amylose maize starch films. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 72, n. 3, p. 587–594, ago. 2009b.

FREIRE, C. et al. Influence of the coating formulation on enzymatic digestibility and drug release from 5-aminosalicylic acid pellets coated with mixtures of high-amylose starch and Surelease® intended for colon-specific drug delivery High-amylose starch-based coatings for. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, n. 2, p. 161–172, 2010a.

FREIRE, C. et al. Assessment of the in-vivo drug release from pellets film-coated with a dispersion of high amylose starch and ethylcellulose for potential colon delivery. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 1, p. 55–61, 2010b.

GÖK, M. K. et al. Development of starch based mucoadhesive vaginal drug delivery systems for application in veterinary medicine. **Carbohydrate Polymers**, v. 136, p. 63–70, 2016.

GRINBERG, O.; GEDANKEN, A. The development and characterization of starch microspheres prepared by a sonochemical method for the potential drug delivery of insulin. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 211, n. 8, p. 924–931, 2010.

HAMIDIAN, H.; TAVAKOLI, T. Preparation of a new Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/starch-g-polyester nanocomposite hydrogel and a study on swelling and drug delivery properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 144, p. 140–148, jun. 2016.

HAN, F.; GAO, C.; LIU, M. Fabrication and Characterization of Size-Controlled Starch-Based Nanoparticles as Hydrophobic Drug Carriers. **Journal of Nanoscience**

**and Nanotechnology**, v. 13, n. 10, p. 6996–7007, 1 out. 2013.

HU, H. et al. Redox-Sensitive Hydroxyethyl Starch-Doxorubicin Conjugate for Tumor Targeted Drug Delivery. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 8, n. 45, p. 30833–30844, 16 nov. 2016.

HUANG, Y. et al. Ultra-small and innocuous cationic starch nanospheres: Preparation, characterization and drug delivery study. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 58, p. 231–239, jul. 2013.

HUO, W. et al. Preparation of a novel chitosan-microcapsules/starch blend film and the study of its drug-release mechanism. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 87, p. 114–122, jun. 2016.

JAITURONG, P. et al. Preparation of glutinous rice starch/polyvinyl alcohol copolymer electrospun fibers for using as a drug delivery carrier. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. In Press, n. Corrected Proof, ago. 2017.

JESUS, D. R. et al. Ninety-Day Oral Toxicity Assessment of an Alternative Biopolymer for Controlled Release Drug Delivery Systems Obtained from Cassava Starch Acetate. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015a.

JESUS, D. R. et al. Safety Evaluation of an Alternative Biopolymer for Controlled Release Drug Delivery Systems Obtained from Cassava Starch Acetate. **Latin American Journal of Pharmacy Am. J. Pharm**, v. 34, n. 6, p. 1154–61, 2015b.

JU, B.; YAN, D.; ZHANG, S. Micelles self-assembled from thermoresponsive 2-hydroxy-3-butoxypropyl starches for drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 1404–1409, 2012.

KARROUT, Y. et al. Peas starch-based film coatings for site-specific drug delivery to the colon. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 119, n. 2, p. 1176–1184, 2011.

KARTHICK RAJA NAMASIVAYAM, S. et al. Starch based coating influence on antibacterial activity and in-vitro drug release profile of silver nanoparticles loaded levofloxacin nano drug conjugate (AgNp-LF). **Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences**, v. 7, n. 5, p. 2242–2247, 2016.

KIPPING, T.; TRINDADE, R.; REIN, H. The use of hot-melt extruded corn starch matrices as drug carrier systems: A thermophysical characterization. **Starch/Staerke**, v. 66, n. 9–10, p. 923–933, 2014.

KULKARNI, S. D.; SINHA, B. N.; KUMAR, K. J. Physicochemical and drug release characteristics of acetylated starches of five *Lagenaria siceraria* cultivars. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 72, p. 1005–1012, jan. 2015.

KUMAR, P. et al. Design and Comparative Evaluation of In-vitro Drug Release, Pharmacokinetics and Gamma Scintigraphic Analysis of Controlled Release Tablets Using Novel pH Sensitive Starch and Modified Starch- acrylate Graft Copolymer Matrices. **Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR**, v. 14, n. 3, p. 677–91,

2015.

KUMARI, K.; SINGH, B.; SINGH, V. Optimization of Drug Release From Chitosan-Starch Crosslinked Beads By Responses Surface Methodology. **CELLULOSE CHEMISTRY AND TECHNOLOGY**, v. 50, p. 925–936, 2016.

KUNDU, B. et al. Development of porous HAp and  $\beta$ -TCP scaffolds by starch consolidation with foaming method and drug-chitosan bilayered scaffold based drug delivery system. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 21, n. 11, p. 2955–2969, 2010.

LEMIEUX, M.; GOSSSELIN, P.; MATEESCU, M. A. Carboxymethyl high amylose starch as excipient for controlled drug release: Mechanistic study and the influence of degree of substitution. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 382, n. 1–2, p. 172–182, dez. 2009.

LEMIEUX, M.; GOSSSELIN, P.; MATEESCU, M. A. Influence of Drying Procedure and of Low Degree of Substitution on the Structural and Drug Release Properties of Carboxymethyl Starch. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 2, p. 775–785, 2010.

LIMA-TENÓRIO, M. K. et al. Hydrogel nanocomposite based on starch and Co-doped zinc ferrite nanoparticles that shows magnetic field-responsive drug release changes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 210, p. 100–105, out. 2015.

LIU, C.-S. et al. Sweet Potato Starch Microparticles as Controlled Drug Release Carriers: Preparation and In Vitro Drug Release. **Drying Technology**, v. 25, n. 4, p. 689–693, 2007.

LIU, K. et al. A facile one-pot synthesis of starch functionalized graphene as nano-carrier for pH sensitive and starch-mediated drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 128, p. 86–93, abr. 2015.

LYRA, M. A. DE et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy Am. J. Pharm**, v. 26, n. 5, p. 784–93, 2007.

MÄKI, R. et al. Modifying drug release and tablet properties of starch acetate tablets by dry powder agglomeration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 96, n. 2, p. 438–447, 2007.

MALLICK, S. P. et al. Effect of Processed Starches on the Properties of Gelatin-based Physical Hydrogels: Characterization, in vitro Drug Release and Antimicrobial Studies. **Polymer-Plastics Technology and Engineering**, v. 53, n. 7, p. 700–715, 11 maio 2014.

MARINICH, J. A.; FERRERO, C.; JIMÉNEZ-CASTELLANOS, M. R. Graft copolymers of ethyl methacrylate on waxy maize starch derivatives as novel excipients for matrix tablets: Drug release and fronts movement kinetics. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, n. 3, p. 674–681, abr. 2012.

MARTO, J. et al. Starch-based Pickering emulsions for topical drug delivery: A QbD approach. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 135, p. 183–192, 2015.



- MARTO, J. et al. A Quality by design (QbD) approach on starch-based nanocapsules: A promising platform for topical drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 143, p. 177–185, 2016.
- MAURICIO, M. R. et al. Synthesis of a microhydrogel composite from cellulose nanowhiskers and starch for drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 115, p. 715–722, 22 jan. 2015.
- MENEGUIN, A. B.; CURY, B. S. F.; EVANGELISTA, R. C. Films from resistant starch-pectin dispersions intended for colonic drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 140–149, jan. 2014.
- MIHAELA FRICIU, M. et al. Carboxymethyl starch and lecithin complex as matrix for targeted drug delivery: I. Monolithic Mesalamine forms for colon delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3 PART A, p. 521–530, 2013.
- MOVAGHARNEZHAD, N.; NAJAFI MOGHADAM, P. Synthesis of methoxy poly (ethylene glycol)/starch grafted copolymers and investigation of their drug release behavior. **Starch/Staerke**, v. 68, n. 3–4, p. 314–320, 2016.
- NABAIS, T. et al. High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug-release: In vitro and in vivo evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 65, n. 3, p. 371–378, 2007.
- NABAIS, T.; ZARAA, S.; LECLAIR, G. Spray-dried high-amylose sodium carboxymethyl starch: impact of  $\alpha$ -amylase on drug-release profile. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 11, p. 1887–1893, 2016.
- NAIR, S. B.; JYOTHI, A. N. Cassava starch-konjac glucomannan biodegradable blend films: In vitro study as a matrix for controlled drug delivery. **Starch/Staerke**, v. 65, n. 3–4, p. 273–284, 2013.
- NAJAFI, S. H. M.; BAGHAIE, M.; ASHORI, A. Preparation and characterization of acetylated starch nanoparticles as drug carrier: Ciprofloxacin as a model. **International journal of biological macromolecules**, v. 87, p. 48–54, jun. 2016.
- NAMAZI, H.; BELALI, S. Starch-g-lactic acid/montmorillonite nanocomposite: Synthesis, characterization and controlled drug release study. **Starch - Stärke**, v. 68, n. 3–4, p. 177–187, 1 abr. 2016.
- NARAYANAN, D.; NAIR, S.; MENON, D. A systematic evaluation of hydroxyethyl starch as a potential nanocarrier for parenteral drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 74, p. 575–584, mar. 2015.
- NAZIM, S. et al. A study on hydrotrope corn starch gelled as a carrier for topical drug delivery. **Der Pharmacia Lettre**, v. 3, n. 3, p. 110–119, 2011.
- NEP, E. I. et al. Starch-free grewia gum matrices: Compaction, swelling, erosion and drug release behaviour. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, n. 2, p. 689–698, 2015.

- PAJANDER, J. et al. Drug release phenomena within a hydrophobic starch acetate matrix: FTIR mapping of tablets after in vitro dissolution testing. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 8, p. 3367–3378, 2008.
- PAJANDER, J. et al. Effect of formulation parameters and drug-polymer interactions on drug release from starch acetate matrix tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 98, n. 10, p. 3676–3690, 2009.
- PHROMSOPHA, T.; BAIMARK, Y. Preparation of starch/gelatin blend microparticles by a water-in-oil emulsion method for controlled release drug delivery. **International Journal of Biomaterials**, v. 2014, 2014.
- PHROMSOPHA, T.; SRIHANAM, P.; BAIMARK, Y. Preparation of cross-linked starch microparticles by a water-in-oil emulsion solvent diffusion method for use as drug delivery carriers. **Asian Journal of Chemistry**, v. 24, n. 1, p. 285–287, 2012.
- POURJAVADI, A.; EBRAHIMI, A. A.; BARZEGAR, S. Preparation and evaluation of bioactive and compatible starch based superabsorbent for oral drug delivery systems. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 23, n. 5, p. 511–517, 2013.
- PRABHU, R. S. et al. Studies on preparation and characterization of carboxymethyl high amylose starch: As a novel polymeric carrier in oral controlled drug delivery. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, v. 8, n. 6, p. 683–692, 2015.
- PRADO, H. J. et al. Preparation and characterization of a novel starch-based interpolyelectrolyte complex as matrix for controlled drug release. **Carbohydrate Research**, v. 344, n. 11, p. 1325–1331, 2009.
- QI, L. et al. Characterization and Drug Delivery Properties of OSA Starch-Based Nanoparticles Prepared in [C 3 OHmim]Ac-in-Oil Microemulsions System. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 5, n. 10, p. 9517–9526, 2 out. 2017.
- RADU, V. et al. Fractal Hydrodynamic Model for Drug Release Processes from Starch Based Hydrogels. **Materiale Plastice**, v. 50, n. 1, p. 18–22, 2013.
- RAJ, V.; PRABHA, G. Synthesis, characterization and in vitro drug release of cisplatin loaded Cassava starch acetate–PEG/gelatin nanocomposites. **Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences**, v. 21, p. 10–16, 1 out. 2016.
- RAMBABU, S. et al. The study of guar gum and starch on disintegration time and drug release of fast dissolving tablet in rabbit using single dose randomized parallel design method. **Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 3, p. 280–291, 2013.
- REIS, A. V. et al. Synthesis and characterization of a starch-modified hydrogel as potential carrier for drug delivery system. **Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 2567–2574, 1 abr. 2008.
- SABOKTAKIN, M. R. et al. Synthesis and in vitro evaluation of carboxymethyl starch-chitosan nanoparticles as drug delivery system to the colon. **International Journal**

of **Biological Macromolecules**, v. 48, n. 3, p. 381–385, 2011.

SABOKTAKIN, M. R.; AKHYARI, S.; NASIROV, F. A. Synthesis and characterization of modified starch/polybutadiene as novel transdermal drug delivery system.

**International journal of biological macromolecules**, v. 69, p. 442–6, ago. 2014.

SADEGHI, M. Synthesis of starch-g-poly(acrylic acid-co-2-hydroxy ethyl methacrylate) as a potential pH-sensitive hydrogel-based-drug delivery system.

**Turkish Journal of Chemistry**, v. 35, n. 5, p. 723–733, 2011.

SADEGHI, M.; HOSSEINZADEH, H. Synthesis of starch-poly(sodium acrylate-co-acrylamide) superabsorbent hydrogel with salt and pH-responsiveness properties as a drug delivery system. **Journal of Bioactive and Compatible Polymers**, v. 23, n. 4, p. 381–404, 1 jul. 2008.

SADEGHI, M.; YARAHMADI, M. Synthesis and evaluation of pH and salinity-sensitive superabsorbent hydrogel based on starch-g-poly (MAA-co-HEMA) as oral drug delivery systems. **Oriental Journal of Chemistry**, v. 27, n. 3, p. 911–918, 2011a.

SADEGHI, M.; YARAHMADI, M. Synthesis of starch-g-poly (acrylic acid-co-2-hydroxy ethyl methacrylate) as potential pH-sensitive hydrogelbased drug delivery system.

**Indian Journal of Science and Technology**, v. 4, n. 9, p. 1090–1095, 2011b.

SAIKIA, C. et al. Crosslinked thiolated starch coated Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles: Effect of montmorillonite and crosslinking density on drug delivery properties.

**Starch/Staerke**, v. 66, n. 7–8, p. 760–771, 1 jul. 2014.

SAIKIA, C. et al. Carboxymethyl starch-coated iron oxide magnetic nanoparticles: a potential drug delivery system for isoniazid. **Iranian Polymer Journal**, v. 24, n. 10, p. 815–828, 22 out. 2015.

SAIKIA, C. et al. Effect of crosslinker on drug delivery properties of curcumin loaded starch coated iron oxide nanoparticles. **International Journal of Biological**

**Macromolecules**, v. 93, p. 1121–1132, dez. 2016.

SANTANDER-ORTEGA, M. J. et al. Nanoparticles made from novel starch derivatives for transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 141, n. 1, p. 85–92, 2010.

SATTARI, M. et al. Thermoresponsive graphene oxide - Starch micro/nanohydrogel composite as biocompatible drug delivery system. **BioImpacts**, v. 7, n. 3, p. 167–175, 16 ago. 2017.

SAVITHA, P. Fabrication and invitro evaluation of starch/MWCNT composites as drug delivery device. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 7, n. 9, p. 753–754, 2015.

SETTY, C. M.; DESHMUKH, A. S.; BADIGER, A. M. Hydrolyzed polyacrylamide grafted maize starch based microbeads: Application in pH responsive drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 70, p. 1–9, 2014.

SHAIKH, M. M.; LONIKAR, S. V. Starch-acrylics graft copolymers and blends: Synthesis, characterization, and applications as matrix for drug delivery. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 114, n. 5, p. 2893–2900, 2009.

SHALVIRI, A. et al. Novel modified starch–xanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: Synthesis and characterization. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 4, p. 898–907, 17 mar. 2010.

SILVA, I.; GURRUCHAGA, M.; GOÑI, I. Physical blends of starch graft copolymers as matrices for colon targeting drug delivery systems. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 4, p. 593–601, 2009.

SILVA, I.; GURRUCHAGA, M.; GOÑI, I. Drug release from microstructured grafted starch monolithic tablets. **Starch - Stärke**, v. 63, n. 12, p. 808–819, 1 dez. 2011.

SIMI, C. K.; EMILIA ABRAHAM, T. Hydrophobic grafted and cross-linked starch nanoparticles for drug delivery. **Bioprocess and Biosystems Engineering**, v. 30, n. 3, p. 173–180, 15 abr. 2007.

SINGH, A. V.; NATH, L. K. Evaluation of acetylated moth bean starch as a carrier for controlled drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 50, n. 2, p. 362–368, 2012.

SINGH, A. V.; NATH, L. K. Evaluation of chemically modified hydrophobic sago starch as a carrier for controlled drug delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 2, p. 193–200, abr. 2013.

SUBRAMANIAN, S. B.; FRANCIS, A. P.; DEVASENA, T. Chitosan-starch nanocomposite particles as a drug carrier for the delivery of bis-desmethoxy curcumin analog. **Carbohydrate Polymers**, v. 114, p. 170–178, 19 dez. 2014.

SURINI, S.; ANGGRIANI, V.; ANWAR, E. Study of mucoadhesive microspheres based on pregelatinized cassava starch succinate as a new carrier for drug delivery. **Journal of Medical Sciences**, v. 9, n. 6, p. 249–256, 2009.

SZEPES, A. et al. Characterization and drug delivery behaviour of starch-based hydrogels prepared via isostatic ultrahigh pressure. **Carbohydrate Polymers**, v. 72, n. 4, p. 571–578, jun. 2008.

TAN, H. L. et al. Carboxymethyl sago pulp/carboxymethyl sago starch hydrogel: Effect of polymer mixing ratio and study of controlled drug release. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 133, n. 28, 20 jul. 2016.

TANG, S. et al. Fabrication of ampicillin/starch/polymer composite nanofibers with controlled drug release properties by electrospinning. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 77, n. 3, p. 594–603, 12 mar. 2016.

THOMBRE, N. A.; CHAUDHARI, M. R.; KADAM, S. S. Preparation and characterization of rofecoxib microspheres using cross-linked starch as novel drug delivery system. **International Journal of PharmTech Research**, v. 1, n. 4, p. 1394–1402, 2009.

- ULINIUC, A. et al. Modified Starch-Based Hydrogels Cross-Linked with Citric Acid and their use as Drug Delivery Systems for Levofloxacin. **Soft Materials**, v. 11, n. 4, p. 483–493, out. 2013.
- VIEIRA, A. P. et al. Photocrosslinkable starch-based polymers for ophthalmologic drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 43, n. 4, p. 325–332, 2008.
- WAIPRIB, R. et al. Deproteinized natural rubber latex/gelatinized starch blended films as drug delivery carrier. **Monatshefte fur Chemie**, v. 148, n. 7, p. 1223–1228, 7 jul. 2017.
- WANG, X. et al. Preparation of starch nanoparticles in water in oil microemulsion system and their drug delivery properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 138, p. 192–200, 2016.
- WU, C. et al. Redox-responsive core-cross-linked mPEGylated starch micelles as nanocarriers for intracellular anticancer drug release. **European Polymer Journal**, v. 83, p. 230–243, out. 2016.
- XIAO, H. et al. Acetylated starch nanocrystals: Preparation and antitumor drug delivery study. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 89, p. 456–464, ago. 2016.
- XIAO, S. et al. Dialdehyde starch nanoparticles as antitumor drug delivery system: An in vitro, in vivo, and immunohistological evaluation. **Chinese Science Bulletin**, v. 57, n. 24, p. 3226–3232, 4 ago. 2012.
- XU, W.; YANG, W.; YANG, Y. Electrospun starch acetate nanofibers: Development, properties, and potential application in drug delivery. **Biotechnology Progress**, v. 25, n. 6, p. NA-NA, 1 nov. 2009.
- XU, W.; YANG, Y. Drug release and its relationship with kinetic and thermodynamic parameters of drug sorption onto starch acetate fibers. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 105, n. 4, p. 814–822, 2010.
- YANG, J. et al. Fabrication and evaluation of the novel reduction-sensitive starch nanoparticles for controlled drug release. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 115, p. 368–76, 1 mar. 2014a.
- YANG, J. et al. Novel self-assembled amphiphilic mPEGylated starch-deoxycholic acid polymeric micelles with pH-response for anticancer drug delivery. **RSC Adv.**, v. 4, n. 98, p. 55139–55149, 20 out. 2014b.
- YANG, J. et al. Fabrication and characterization of hollow starch nanoparticles by gelation process for drug delivery application. **Carbohydrate Polymers**, v. 173, p. 223–232, 1 out. 2017.
- YANG, X. et al. Synthesis and application of esterified starch-g-poly(lactic acid) as drug carriers. **Materialpruefung/Materials Testing**, v. 56, n. 4, p. 331–335, 2014c.
- YU, D. et al. Dialdehyde starch nanoparticles: Preparation and application in drug

carrier. **Chinese Science Bulletin**, v. 52, n. 21, p. 2913–2918, nov. 2007.

ZÁMOSTNÝ, P.; PETRŮ, J.; MAJEROVÁ, D. Effect of Maize Starch Excipient Properties on Drug Release Rate. **Procedia Engineering**, v. 42, p. 482–488, 2012.

ZHANG, A. et al. Disulfide crosslinked PEGylated starch micelles as efficient intracellular drug delivery platforms. **Soft Matter**, v. 9, n. 7, p. 2224–2233, 2013.

ZHU, M.; LI, S. Preparation, characterization and in vitro drug release studies of curcumin loaded crosslinked starch microspheres. **Journal of Food, Agriculture and Environment**, v. 11, n. 2, p. 258–262, 2013.

## CAPITULO 2

# ***Uso do mesocarpo de *Orbignya* sp. (babaçu) modificado para obtenção de matrizes poliméricas para liberação de drogas***

### **Destaques:**

- ✓ O mesocarpo de babaçu (*Orbignya sp.*) apresenta elevado teor de amido.
  - ✓ Pode ser fonte alternativa de amido para obtenção de filmes.
- ✓ Pode ser obtido filmes bioativos utilizando a farinha do mesocarpo natural.
- ✓ A despigmentação da farinha do mesocarpo pode ser utilizado para obter vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas (Sistema de Liberação de Drogas)

Artigo submetido ao periódico  
***Colloids and Surfaces B: Biointerfaces***  
Qualis A2 para Biotecnologia

## ***Uso do mesocarpo de Orbignya sp. (babaçu) modificado para obtenção de matrizes poliméricas para liberação de drogas***

### **Resumo**

O mesocarpo de *Orbignya sp.* (babaçu) pode ser usado na obtenção de filmes biodegradáveis por apresentar elevado teor de amido. Porém, na sua composição contém pigmentos naturais que pode influenciar no uso do mesocarpo na obtenção de filmes para sistema de liberação de drogas. Desta forma, este trabalho teve o objetivo de avaliar a remoção dos pigmentos do mesocarpo de babaçu e obter filmes compostos (mesocarpo de babaçu/carboximetilcelulose - MB/CMC) com incorporação do ácido tânico na matriz polimérica. O efeito da despigmentação do mesocarpo foi estudado avaliando as propriedades físico-químicas, morfológicas, antioxidante e antibacteriana. O processo de despigmentação do mesocarpo promoveu um aumento no teor de amido de  $23,05 \pm 8,98\%$ , com grânulos de amido mais isolados, e formou filmes mais claros. A farinha branqueada exibiu redução no teor de compostos fenólicos ( $582,70 \pm 3,29$  para  $18,44 \pm 1,60$  mg EAG/100 g) e atividade antioxidante ( $86,86 \pm 0,87\%$  para  $1,20 \pm 0,16\%$ ) em relação a farinha natural. Todavia, a incorporação do ácido tânico nos filmes a base de mesocarpo de babaçu despigmentado aumentou o teor de fenóis totais ( $15,26 \pm 2,77$  para  $573,13 \pm 5,83$  mg EAG/100 g), atividade antioxidante ( $5,50 \pm 3,12\%$  para  $86,28 \pm 1,26\%$ ) e apresentou atividade antibacteriana contra *S. aureus*, com formação de halo de inibição de  $11,33 \pm 3,46$  mm em relação ao filme de mesocarpo despigmentado sem adição de ácido tânico. O mesocarpo de babaçu modificado demonstrou boa compatibilidade em mistura com carboximetilcelulose para formulação de matrizes poliméricas para liberação de ácido tânico, e potencial para obtenção de filmes bioativos. O processo de despigmentação do mesocarpo de babaçu é uma alternativa sustentável e agrega valor ao produto final, que pode ter aplicação como fonte alternativa de amido na área farmacêutica ou alimentícia.

**Palavras-chave:** Despigmentação, Mesocarpo de *Orbignya sp.*; Carboximetilcelulose; Ácido Tânico, Filmes Bioativos.

### **1. Introdução**

O babaçu (*Orbignya sp.*) é uma palmeira nativa do Brasil, pertencente à família *Arecaceae*. É amplamente distribuída principalmente nos estados do Piauí, Maranhão e Tocantins, ocorrendo espontaneamente e formando extensos cocais semelhantes a monoculturas (CARRAZZA; ÁVILA; SILVA, 2012). Dessa palmácea,



pode ser extraído uma farinha amilácea, obtida a partir do esmagamento mecânico do mesocarpo de babaçu. Estudos recentes apontam que esta farinha apresenta um teor médio de 50-66% de amido (BALDEZ et al., 2006; BARUQUE FILHO; BARUQUE; SANT'ANNA, 2000; SILVA, 2011). No entanto, os estudos estão mais concentrados na investigação das propriedades terapêuticas de diferentes extratos do mesocarpo (AZEVEDO et al., 2007; BATISTA et al., 2006; SILVA; PARENTE, 2001). As propriedades farmacológicas da farinha do mesocarpo de babaçu estão relacionadas com a presença de taninos, antocianinas e polissacarídeos (ARRUDA; LIMA; RIBEIRO, 2012). A presença desses constituintes confere a este biomaterial uma coloração acastanhada.

Estudos sobre o aproveitamento do mesocarpo de babaçu como fonte não convencional de amido para elaboração de filmes são ainda escassos. O amido é um carboidrato de reserva dos vegetais armazenado sob a forma de grânulos, constituído pela mistura de amilose e amilopectina. Pode ser extraído de grãos, tubérculos e raízes. O milho, o trigo, a batata e a mandioca são as fontes mais importantes, e têm sido exploradas comercialmente em maior escala. Porém, há investigações de outras fontes alternativas de amido visando sua aplicação no desenvolvimento de filmes biodegradáveis (LÓPEZ et al., 2015; PÉREZ-PACHECO et al., 2014). As possibilidades tecnológicas de processamento faz do amido um dos biopolímeros mais comumente utilizados na elaboração de filmes, devido a sua biodegradabilidade, abundante disponibilidade e baixo custo (PUSHPADASS; BHANDARI; HANNA, 2010).

O amido é um biomaterial amplamente utilizado em diversos setores industriais, tais como alimentício, têxtil, papel, farmacêutico, cosmético ou plástico (SANTANA; MEIRELES, 2014). No setor farmacêutico, o amido é um excipiente bastante usado em formulações de comprimidos e pode ser metabolizado pelo corpo humano. Além disso, é relativamente inerte e não reage com muitas substâncias biologicamente ativas, o que favorece sua aplicação no desenvolvimento de dispositivos biomédicos (CASAS et al., 2009). O amido por formar filmes com propriedades mecânicas frágeis e altamente hidrofílicos, pode ser combinado com outros polímeros, tais como: gelatina (RIVADENEIRA et al., 2016), pectina (MENEGUIN; CURY; EVANGELISTA, 2014), quitosana (HARI; NAIR, 2016), *konjac glucomannan* (NAIR; JYOTHI, 2013b), carboximetilcelulose (ALMASI; GHANBARZADEH; ENTEZAMI, 2010).

Filmes de amido impregnados de ácido tânico exibiram boas propriedades antioxidante e antimicrobiana (PYLA et al., 2010). O ácido tânico é um composto bioativo com várias propriedades biológicas (LEAL et al., 2015) e interessante candidato a fármaco modelo em filmes de mesocarpo de babaçu. O uso da farinha amilácea de mesocarpo de babaçu pode ser uma opção vantajosa economicamente em relação ao amido de babaçu purificado. A retirada de pigmentos dessa farinha pode ampliar suas aplicações, sobretudo em substituição ao amido como excipiente farmacêutico. Assim, este trabalho teve o objetivo de despigmentar a farinha de mesocarpo de babaçu e avaliar seu uso na obtenção de filmes compostos com carboximetilcelulose, e incorporação de ácido tânico na sua matriz polimérica.

## 2. Materiais e Métodos

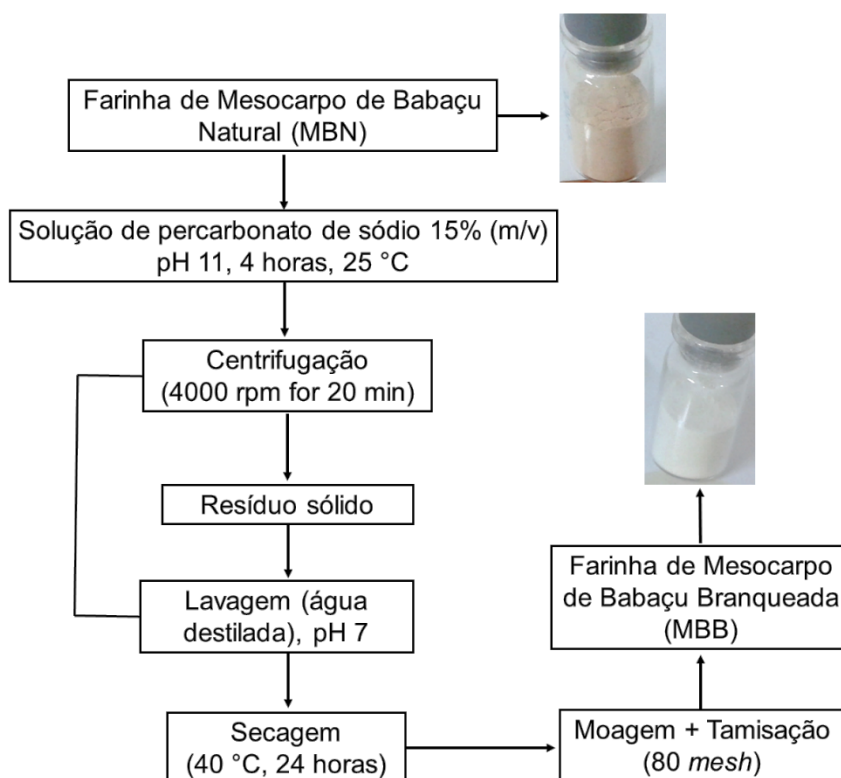
### 2.1. Materiais

A farinha de Mesocarpo de Babaçu (Ativa Vida) foi adquirida em comércio local. Percarbonato de sódio (Sigma-Aldrich, Brasil), Glicerol (Dinâmica), Carboximetilcelulose de Sódio (Synth), Ácido Tânico (Sigma-Aldrich, Brasil), Amido solúvel (Dinâmica). Os reagentes são de grau analítico e foram utilizados sem prévia purificação.

### 2.2. Processo de despigmentação da farinha do mesocarpo de babaçu

O esquema do processo de despigmentação da farinha de babaçu é apresentado na **Figura 1**. Uma amostra de 10 g de farinha de mesocarpo foi embebida em 100 mL de solução aquosa de percarbonato de sódio 15% (m/v), pH 11 e permaneceu em repouso por um período de 4 horas, a  $25 \pm 3$  °C. Em seguida, a suspensão foi centrifugada a 4000 rpm por 20 minutos e o resíduo resultante passou por sucessivas lavagens com água destilada até atingir pH neutro. O resíduo sólido foi obtido por centrifugação e seco em estufa a 40 °C até peso constante. Após a secagem, a farinha branqueada de mesocarpo de babaçu (farinha MBB), assim como, a farinha natural (Farinha MBN), foram moídas, peneiras utilizando tamis com malhas de 80 *mesh* e armazenada em embalagem plástica hermeticamente fechada.

**Figura 1.** Esquema do processo de despigmentação da farinha de mesocarpo de babaçu.



Fonte: Autoria Própria.

### 2.3. Preparo dos biofilmes

Os filmes foram elaborados pela técnica de *casting*. Inicialmente, preparou-se suspensões aquosas de mesocarpo de babaçu natural (MBN) ou branqueado (MBB) a 4% (m/v), utilizando o glicerol como plastificante. A suspensão filmogênica da farinha de mesocarpo foi obtida por aquecimento a 90 °C por 30 minutos. Também, foram obtidas soluções a partir da mistura de carboximetilcelulose (CMC) 2% (m/v) e mesocarpo de babaçu 4% (m/v), na proporção 1:1 (v/v). O ácido tânico (200 mg) foi adicionado às suspensões filmogênicas (mistura de mesocarpo de babaçu e CMC) e homogeneizada sobe agitação por 30 minutos. Posteriormente, as suspensões filmogênicas foram vertidas em placas de Petri, para secagem em estufa por 24 horas. A composição dos filmes da farinha de mesocarpo de babaçu é descrita na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Composição dos filmes obtidos a partir da farinha de mesocarpo de babaçu.

Filmes*	Farinha MBN (g)	Farinha MBB (g)	CMC (g)	Glicerol (mL)	Ácido tânico (g)
Filme MBN	4	-	-	1	-
Filme MBB	-	4	-	1	-
Filme MBN-CMC	4	-	2	1	0,2
Filme MBB-CMC	-	4	2	1	0,2

Fonte: Autoria Própria.

## 2.4. Composição química da farinha de mesocarpo de babaçu

O teores de umidade, proteína, lipídeos e cinzas da farinha mesocarpo de babaçu natural e branqueada foram obtidos de acordo com os métodos descritos por AOAC (2005). O teor de amido foi determinado de acordo as normas do Instituto Adolf Lutz (LUTZ, 2008). Carboidratos totais foram obtidos por diferença.

## 2.5. Caracterização das farinhas e filmes de mesocarpo de babaçu

### 2.5.1. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR das amostras foram registrados no espectrofotômetro Bruker, modelo Vertex 70 (Bruker Optics Inc., Billerica, MA, USA) com dispositivo de Reflectância Total Atenuada (ATR). As análises foram realizadas na faixa de comprimento de ondas de 4000-650  $\text{cm}^{-1}$ , com uma resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 64 varreduras, no Laboratório de Geoquímica Orgânica (LAGO/UFPI).

### 2.5.2. Difração de raios-X (DRX)

As amostras de farinha e filmes foram colocadas sobre uma base de alumínio e analisadas à temperatura ambiente sobre um difratômetro de raios-X (Empyrean, Panalytical) operando com filtro monocromático, radiação CuK $\alpha$ , corrente de 30 mA, e voltagem de 40 kV. A velocidade de varredura foi de 0,02°; 2 $\theta$  variou de 5° a 50°. Os procedimentos de análises seguiram os protocolos já consolidados no Laboratório de Materiais do Instituto Federal do Piauí (IFPI).

### **2.5.3. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

As características morfológicas dos grânulos de amido nas farinhas de mesocarpo de babaçu e a superfície dos filmes foram examinadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) no Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV/UFPI). As amostras foram montadas em bases de alumínio e revestida com ouro em um sistema de pulverização catódica (Quorum Q150R ES). Todas as amostras foram analisadas num microscópio eletrônico de varredura QUANTA FEG 250 (FEI Company, Oregon, USA), com magnitude de 2000x e potência de 20kV, sobre a superfície longitudinal dos filmes.

### **2.5.4. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)**

As características térmicas das farinhas e filmes de mesocarpo de babaçu foram determinadas utilizando um calorímetro diferencial de varredura (DSC-60, Shimadzu) no Laboratório de Biodiesel e Materiais (LBM/UFPI). As amostras foram previamente condicionadas com 54% de umidade relativa e 25 °C. As amostras (5 a 9 mg) contidas em cadinho de alumínio foram aquecidas na faixa 25 a 200 °C, a uma taxa de aquecimento de 10 °C.min<sup>-1</sup>, em atmosfera de nitrogênio (50 mL.min<sup>-1</sup>). O equipamento foi calibrado, e utilizado a amostra e referência padrão para avaliações dos eventos térmicos.

## **2.6. Avaliação da bioatividade *in vitro***

### **2.6.1. Determinação de compostos fenólicos totais**

O teor total de compostos fenólicos das farinhas de mesocarpo de babaçu e dos filmes foi determinado pelo método colorimétrico de *Folin-Ciocalteu* descrito por Hillis e Swain (1959). Resumidamente, 500 µL de extrato das amostras foram transferidos para tubos contendo 500 µL de uma diluição de 1:7 de reagente de *Folin-Ciocalteu* em água destilada. Após 3 min, 1000 µL de uma solução de carbonato de sódio (0,5 M) foi adicionada à mistura. Os tubos foram deixados em repouso à temperatura ambiente e sob abrigo da luz durante 60 min. Em seguida, a absorbância em 720 nm foi medida em um espectrofotômetro (UVmini1240,

Shimadzu). O teor total de compostos fenólicos foi expresso em mg de Equivalentes de Ácido Gálico (EAG)/100 g de amostra, calculado pela interpolação das absorbâncias finais em curva padrão de ácido gálico, obtidas através da equação da reta  $y=0,007x-0,004$  ( $R^2=0,9998$ ) a partir de concentrações que variaram de 5 a 180  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Todas as análises foram realizadas em triplicada.

### 2.6.2. Atividade antioxidante

A atividade antioxidante das farinhas do mesocarpo de babaçu e dos filmes foi avaliada através do método de sequestro do radical livre DPPH<sup>\*</sup> (1,1-difenil-2-picrilhidrazil), com adaptações de método proposto na literatura (MARTINS; CERQUEIRA; VICENTE, 2012). Aproximadamente 100 mg das amostras foram dissolvidos em 2 mL de solução hidroalcoólica (7:3). A mistura foi sonicada em banho ultrassônico (USC-800/Família USC-800A/USC-750A) à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, 500  $\mu\text{L}$  do sobrenadante foram transferidos para tubos contendo 1500  $\mu\text{L}$  de solução etanólica de DPPH (0,06 mM), e a mistura resultante permaneceu em repouso por 30 min, à temperatura ambiente, e sob abrigo da luz. O DPPH<sup>\*</sup> remanescente foi determinado por absorbância a 517 nm em espectrofotômetro (UVmini1240, Shimadzu). O controle negativo consistiu em 500  $\mu\text{L}$  de etanol em 1500  $\mu\text{L}$  de solução etanólica de DPPH<sup>\*</sup> (0,06 mM) sem adição de amostra. A equação abaixo foi usada no cálculo da atividade antioxidante (%) das farinhas e filmes de mesocarpo de babaçu:

$$\% AA = 100 \times \left( 1 - \frac{A_{amostra}}{A_{controle}} \right)$$

em que AA é a atividade antioxidante (%),  $A_{amostra}$  é a absorbância da solução contendo a amostra, e  $A_{controle}$  é a absorbância da solução de DPPH sem amostra adicionada. Todas as análises foram realizadas em triplicada no Laboratório de Alimentos do Instituto Federal do Piauí (IFPI).

### 2.6.3. Atividade antibacteriana

A atividade antibacteriana dos filmes de mesocarpo de babaçu foi avaliada contra a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC33591) e a bactéria

Gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC 25922), por meio do ensaio de difusão, adaptado a partir do método de Kirby Bauer (BIRCK et al., 2016). Para a realização destes ensaios as linhagens de *S. aureus* e *E. coli* foram semeadas nos meios ágar sangue e ágar Mac Conkey, respectivamente, e em seguida foram incubadas a 37°C por 24 horas. Após este período, porções do crescimento bacteriano foram transferidas para um tubo contendo solução salina (NaCl 0,85 %) para obtenção de uma suspensão bacteriana padronizada com grau de turbidez equivalente a 0,5 na escala de McFarland. Esta suspensão bacteriana foi então semeada em placas contendo o meio Ágar Müller-Hinton (Merck, Darmstadt, Alemanha) com o auxílio de swabs esterilizados. Em seguida, as amostras de filmes foram assepticamente cortadas em discos circulares com 6 mm de diâmetro e aplicadas na superfície do Ágar Müller-Hinton. As placas de ágar foram incubadas a 37 °C durante 24 h e, após este período, os diâmetros das zonas de inibição foram medidos com o auxílio de um paquímetro. Todos os experimentos foram realizados em triplicata no Laboratório Central de Saúde Pública do Piauí (LACEN).

## **2.7. Análise estatística**

Os dados foram apresentados como médias de três determinações. Diferenças significativas entre os resultados obtidos nas análises das propriedades das farinhas de mesocarpo de babaçu e filmes foram analisados através da análise de variância (ANOVA) e teste de Tukey, ambos utilizando o software *OriginPro 8* (OriginLab Corporation, Massachusetts, EUA).

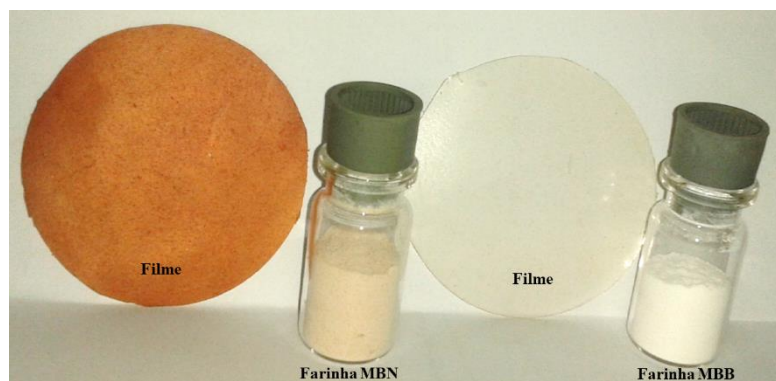
## **3. Resultados e Discussão**

### **3.1. Composição Centesimal**

O uso de agente oxidante promotores de branqueamento, como percarbonato de sódio, tem aplicação na área da odontologia e ação alvejante em produtos de limpeza. O percarbonato de sódio atua com liberação de oxigênio ativo que em contato com as macromoléculas responsáveis pela pigmentação, promove sua fragmentação em moléculas menores e no final do processo são eliminadas, resultando no efeito clareador de superfície (PESMAN et al., 2014). Estudos *in vitro*

apontam que o uso de percarbonato de sódio na odontologia na concentração clínica de  $2 \text{ g.mL}^{-1}$  (em água) exibiu efeito citotóxico após um período de exposição de 24 h (FERNÁNDEZ et al., 2010). No entanto, neste trabalho, foi utilizada uma concentração inferior ( $1,5 \text{ g.mL}^{-1}$ ) por um período de 4 h para obtenção de uma farinha mais branca e filmes mais claros (**Figura 2**).

**Figura 2.** Farinhas do mesocarpo de babaçu e seus respectivos filmes.



Fonte: Autoria Própria.

A maioria das farinhas são constituídos de misturas complexas de água, carboidratos, proteínas, lipídios e outros componentes. A farinha do mesocarpo de babaçu é de consumo alimentar humano e sua análise de composição centesimal é detalhada na **Tabela 2**. A farinha MBB, em comparação com a farinha MBN, apresentou redução no teor de cinzas, de  $1,43 \pm 0,03\%$  para  $0,52 \pm 0,02\%$ , que pode estar relacionado a perda de minerais por lixiviação nas etapas de lavagens. A lixiviação dos minerais pode ter sido acelerada na presença de dióxido de carbono no meio aquoso, proveniente do mecanismo de decomposição do percarbonato de sódio. No entanto, estudos relatam que o isolamento de amidos com tratamento alcalinos contendo sódio pode ocorrer a difusão dos íons desse metal para o interior do grânulo de amido, e assim um resíduo álcali pode se depositar na amostra com consequente aumento no teor de cinzas, porém esses evento é dependente do tempo (ESTRADA-LEÓN et al., 2016; PALACIOS-FONSECA et al., 2013).



**Tabela 2. Composição centesimal das farinhas de mesocarpo de babaçu.**

Mesocarpo de babaçu	U (%)*	C (%)*	L (%)*	P (%)*	CT (%)*	A (%)*
Farinha MBN	12,35±0,12 <sup>a</sup>	1,43±0,03 <sup>a</sup>	0,51±0,08 <sup>a</sup>	0,47±0,07 <sup>a</sup>	85,24±6,43 <sup>a</sup>	44,31±6,12 <sup>a</sup>
Farinha MBB	9,00±0,06 <sup>b</sup>	0,52±0,02 <sup>b</sup>	0,36±0,12 <sup>a</sup>	0,50±0,05 <sup>a</sup>	89,62±2,74 <sup>b</sup>	67,36±2,88 <sup>b</sup>

\*Expresso em relação: U: Umidade; C: Cinzas; L: Lipídeos; P: Proteínas; CT: Carboidratos Totais (obtido por diferença); A: Amido.

<sup>a, b</sup>: Diferentes letras na mesma coluna indicam diferença significativa entre as farinhas de mesocarpo de babaçu, como revelado pelo teste de Tukey,  $p < 0,05$ .

Os teores de lipídios e proteínas não apresentaram diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as amostras de farinhas. Isto indica que o processo químico não solubilizou lipídios e proteínas, mesmo ocorrendo em meio alcalino (pH 11), no qual as proteínas e lipídios seriam solubilizados com a clivagem da lignina por saponificação dos grupos éster e fragmentação da hemicelulose, ou ocorreria a hidrólise alcalina dos lipídios por saponificação (MANIGLIA et al., 2017). A farinha MBB apresentou um aumento no teor de amido de  $23,05 \pm 8,98\%$ . Este resultado pode indicar que, além da remoção de pigmentos, o tratamento químico pode ter favorecido o isolamento de grânulos de amido da farinha durante o processo de maceração. Outros autores relataram maior teor de amido (54-84%) na farinha de mesocarpo de babaçu natural (CINELLI et al., 2014; FERRARI; SOLER, 2015; MANIGLIA et al., 2017; SILVA, 2011).

Estudos recentes revelaram resultados diferentes em relação a composição do mesocarpo de babaçu natural (MANIGLIA et al., 2017; MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016). No entanto, mudanças na composição físico-química da farinha de babaçu podem ocorrer em razão de alterações climáticas, solo, região ou variação nos fatores genéticos (PAVLAK et al., 2007). Pode ainda estar relacionado ao processamento industrial da farinha de babaçu ou método de determinação do teor de amido.

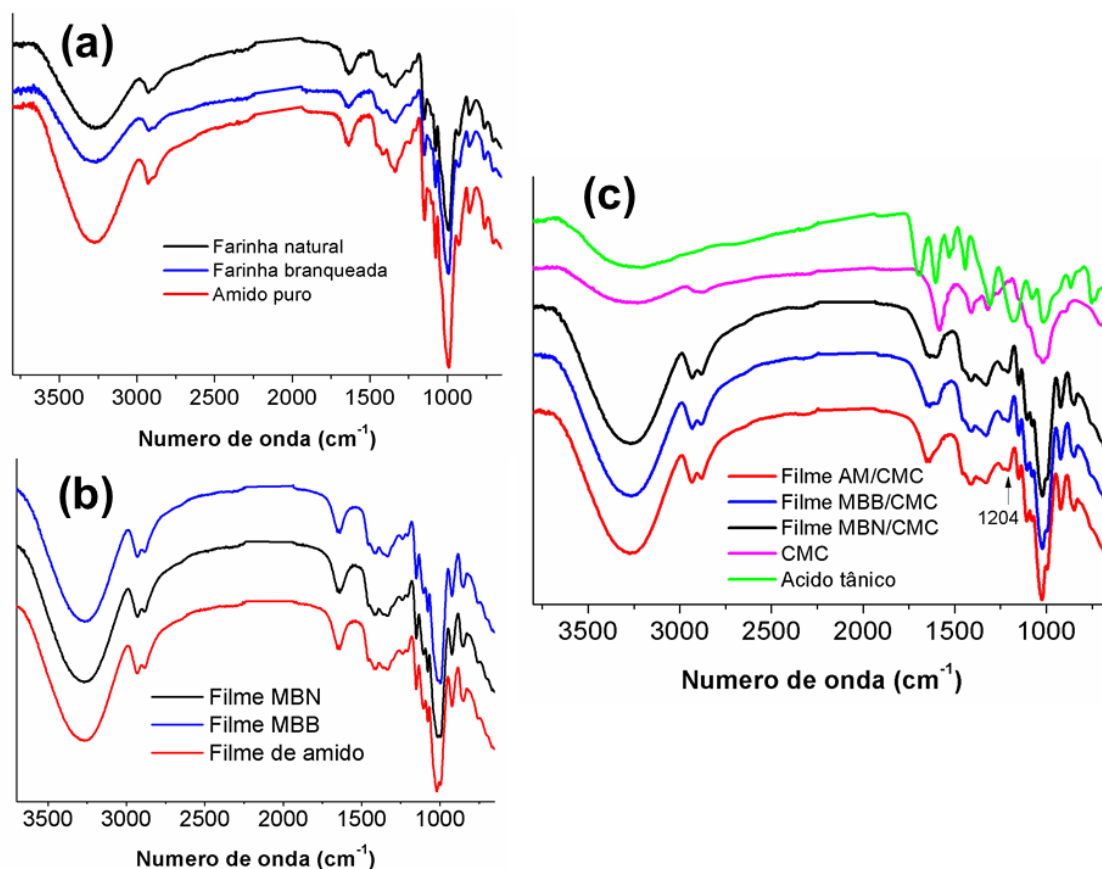
### 3.2. Caracterização das farinhas e filmes de mesocarpo de babaçu

#### 3.2.1. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

As farinhas MBN e MBB apresentaram espectros de FTIR similares ao amido puro (**Figura 3a**). Isto já era esperado devido ao elevado conteúdo de amido na

farinha de mesocarpo. A banda larga na região  $3323\text{ cm}^{-1}$  é característico de estiramento dos grupos hidroxila (-OH), formadores de ligações de hidrogênio. A banda em  $2932\text{ cm}^{-1}$  indica alongamentos das ligações -CH (-CH<sub>2</sub> assimétrico). Em  $1642\text{ cm}^{-1}$ , a banda refere-se a molécula de água adsorvida em região amorfa. As bandas em  $1414$  e  $1340\text{ cm}^{-1}$  correspondem a deformações -CH<sub>2</sub> e vibrações de flexão C-OH, respectivamente. A banda a  $1150\text{ cm}^{-1}$  é devido a alongamentos de grupos C-O-C (NAJAFI; BAGHAIE; ASHORI, 2016). As bandas de absorção dos espectros de FTIR das farinhas de mesocarpo de babaçu foram similares aos relatados na literatura (MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016).

**Figura 3.** Espectros de FTIR das farinhas de mesocarpo de babaçu e filmes.



Fonte: Autoria Própria

O espectro FTIR dos filmes obtidos da mistura entre a farinha de mesocarpo e CMC causaram deslocamentos mínimos comparados aos filmes sem CMC (**Figura 3b e 3c**). No entanto se observa, um alargamento da banda em torno de  $1600\text{ cm}^{-1}$

nos filmes com CMC (**Figura 3c**), indicando vibrações assimétricas e simétricas das ligações C=O e CO reforçadas, provavelmente devido a ruptura das ligações de hidrogênio intermoleculares entre os grupos carboxílicos do polímero CMC. Estes resultados foram similares ao encontrados para filmes de amido de mandioca e CMC (TONGDEESOONTORN et al., 2011b).

O espectro do polímero CMC puro (**Figura 3c**) exibiu banda  $3370\text{ cm}^{-1}$  devido a frequência de estiramentos do grupo  $-\text{COO}$ , que se sobrepõe com região de estiramento  $-\text{OH}$  a  $3304\text{ cm}^{-1}$ . A banda em  $2888\text{ cm}^{-1}$  é atribuída à vibração de estiramento  $-\text{CH}$ . As bandas em torno de  $1414$  e  $1319\text{ cm}^{-1}$  correspondem às deformações do tipo tesoura de  $-\text{CH}_2$ , e de flexão de  $-\text{OH}$ , respectivamente. A banda em  $1027\text{ cm}^{-1}$  é devido ao alongamento  $\text{CH-O-CH}_2$ . A banda em  $1578\text{ cm}^{-1}$  corresponde absorção de  $-\text{COO}$  (HASHIM et al., 2013). A banda observada em  $1204\text{ cm}^{-1}$  evidencia da incorporação do ácido tânico, a qual é atribuída ao grupo éster do tanino (RIVERO; GARCÍA; PINOTTI, 2010).

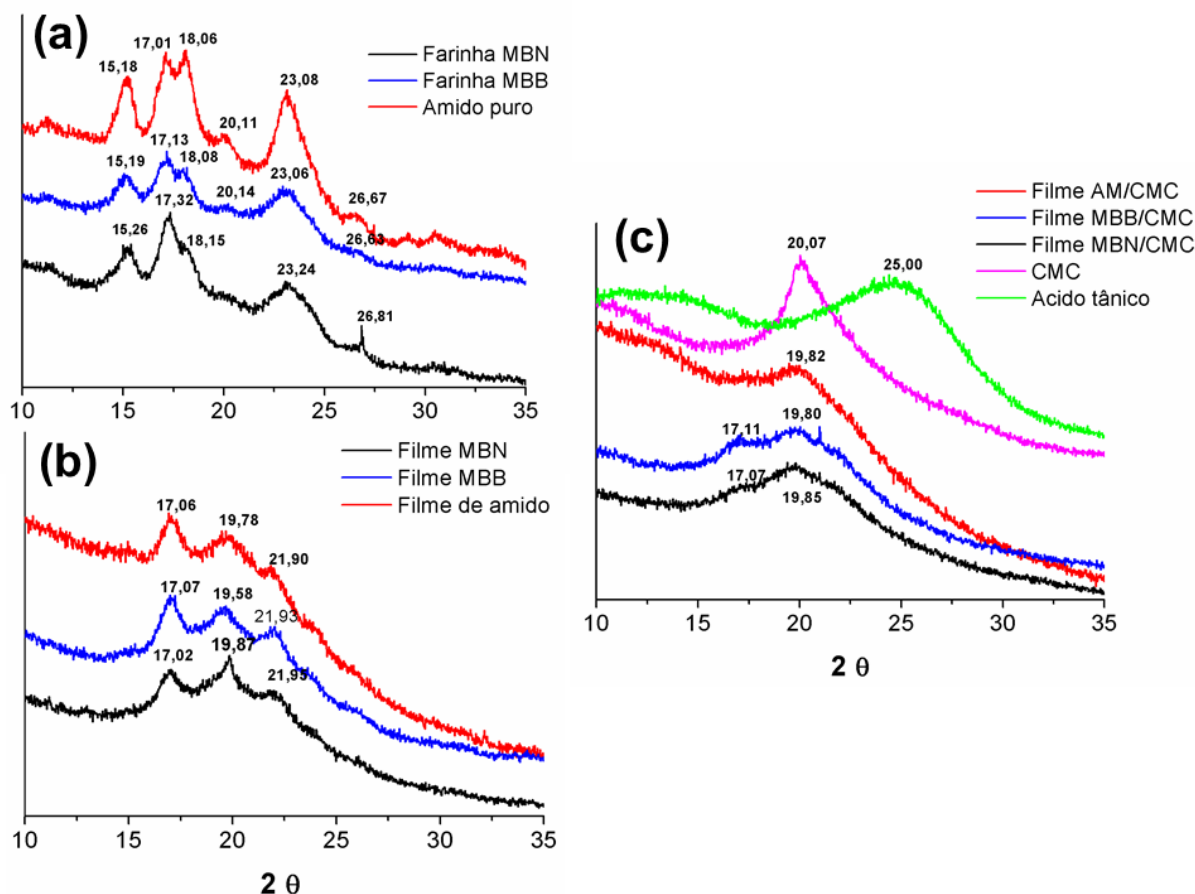
### 3.2.2. Difração de raios X (DRX)

Os padrões de DRX apresentaram poucos picos e halos amorfs largos, indicando um comportamento típico de polímeros semicristalinos com baixo grau de cristalinidade (**Figura 4**). Na verdade, esses polímeros não são estritamente amorfs, mas as regiões cristalinas presentes em polímeros semicristalinos, muitas vezes não exibem intensidades de dispersão de raios X suficientemente detectáveis. Os grânulos de amido exibiram um padrão típico de cereais (Tipo A) com quatro picos em torno de  $15^\circ$ ,  $17^\circ$ ,  $18^\circ$  e  $23^\circ$  ( $2\theta$ ) (**Figura 4a**) (KIPPING; TRINDADE; REIN, 2014b). Em estudos anteriores, foram encontrados padrões DRX típicos de amido tipo A e tipo B, classificando o amido de mesocarpo como padrão C (MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016).

Como pode ser visto na **Figura 4(a)**, as farinhas apresentaram um perfil semelhante ao amido puro, embora este último tenha apresentado picos mais intensos e estreitos. O amido puro, também, exibiu um pico mais evidente em  $20^\circ$  ( $2\theta$ ), característico da estrutura de uma única hélice tipo V (NAJAFI; BAGHAIE; ASHORI, 2016). O padrão DRX dos filmes das farinha e amido puro (**Figura 4b**) apresentaram picos em  $17^\circ$ ,  $19,6^\circ$  e  $21,9^\circ$  ( $2\theta$ ). Estes resultados indicam que os filmes de mesocarpo de babaçu possuem uma estrutura menos organizada do que

suas respectivas farinhas. Resultados similares foram encontrados para filmes da farinha de mesocarpo de babaçu (MANIGLIA et al., 2017).

**Figura 4.** Difratomogramas de raios X das farinhas de mesocarpo de babaçu e filmes.



Legenda: MBN (Mesocarpo de Babaçu Natural); MBB (Mesocarpo de Babaçu Branqueado); AM/CMC (mistura de Amido/Carboximetilcelulose); MBB/CMC (mistura de Mesocarpo de Babaçu Branqueado/Carboximetilcelulose); MBN/CMC (mistura de Mesocarpo de Babaçu Natural/Carboximetilcelulose); CMC (Carboximetilcelulose).

Os padrões DRX dos filmes contendo CMC (**Figura 4c**) exibiram picos alargados próximo a  $20^\circ$  ( $2\theta$ ) devido a presença de CMC na composição dos filmes (SHAHBAZI et al., 2016). Este polímero apresentou um pico pronunciado em um ângulo de  $2\theta = 20,07^\circ$ . O ácido tânico tem natureza amorfa com pico largo em  $25^\circ$  ( $2\theta$ ).

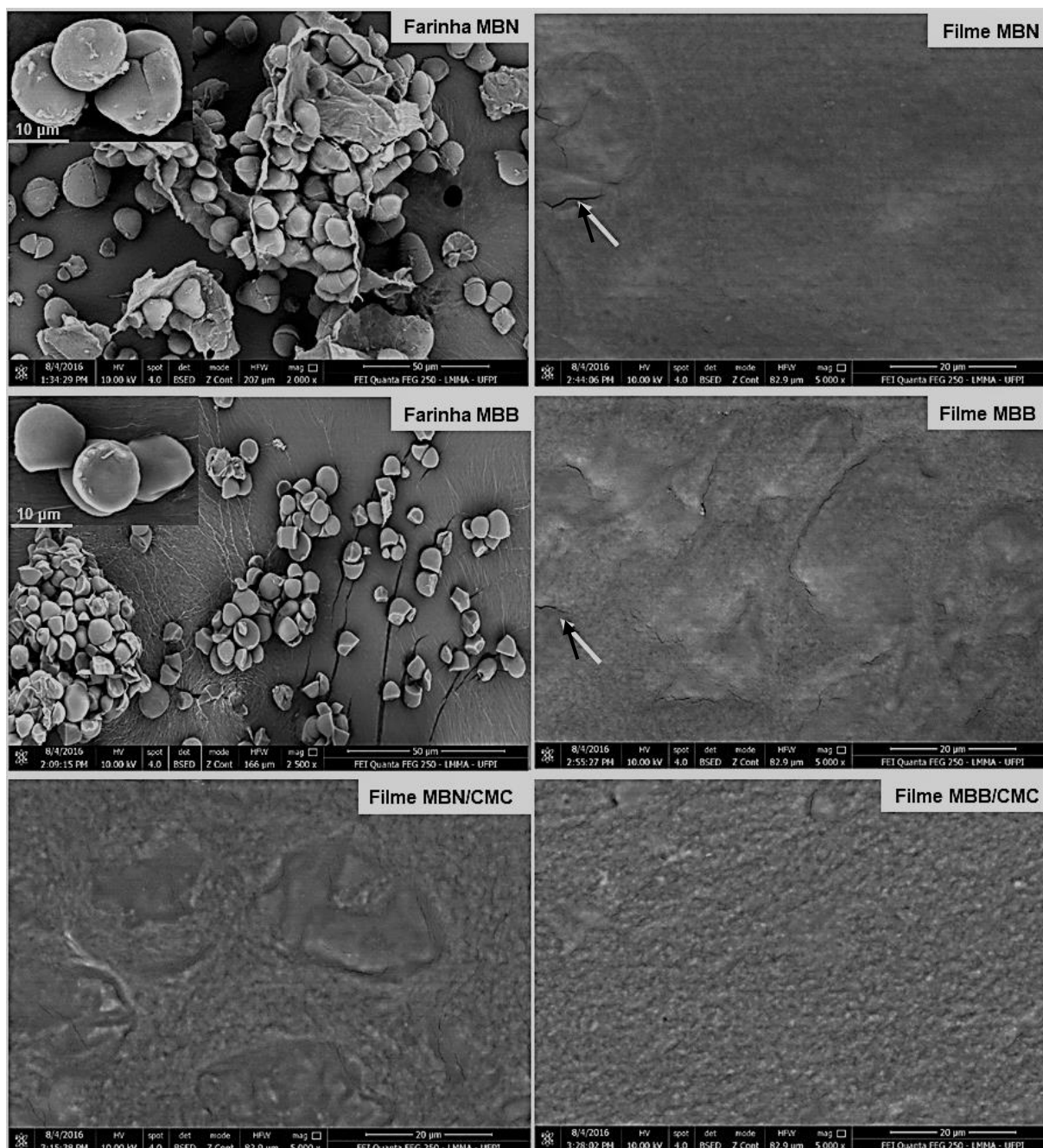
### 3.2.3. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Os grânulos de amido da farinha MBN foram considerados como um nível peculiar de organização, com os grânulos aparecendo isolados e agrupados em dois ou três grânulos (**Figura 5**) conforme relatado em estudos anteriores (ALMEIDA et al., 2011). A maioria dos grânulos são produzidos individualmente em amiloplastos isolados. No entanto, existem casos em que mais de um grânulo é produzido simultaneamente em um único amiloplasto, como os grânulos encontrados em arroz, aveia e ervilhas (PÉREZ; BERTOFT, 2010). Ferrari e Soler (2015) atribuíram forma angular aos grânulos do amido do mesocarpo de babaçu natural, e relacionaram similaridade com a forma do grânulo do amido de milho.

As micrografias da farinha MBB mostraram grânulos mais isolados e com superfícies lisas (**Figura 5**), indicando que o processo de despigmentação promoveu a retirada de constituintes relacionados à formação de aglomerados (MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016). As formas dos grânulos de amido da farinha MBB apresentaram formas poliédricas formadas por superfícies poligonais irregulares, semelhantes às formas do amido de *Marantha ruiziana Koern* (HOYOS-LEYVA et al., 2017). A fragmentação da farinha do mesocarpo de babaçu por meio da moagem contribui para redução do tamanho médio dos grânulos de amido, promovendo sua desintegração, quebrando a estrutura externa lignocelulósica de partículas da farinha e levando a um maior rendimento de amido (BARUQUE FILHO; BARUQUE; SANT'ANNA, 2000).

Como pode ser visto na **Figura 5**, o filme puro das farinhas de babaçu (MBB e MBN) tem uma textura irregular com algumas microrrachaduras na superfície, mas nenhuma estrutura granular residual foi observada. As microrrachaduras podem ser atribuídas à quantidade insuficiente do plastificante, pois a incorporação desse componente, conferindo a matriz maior flexibilidade. Os filmes de amido puro apresentaram grânulos residuais (dado não mostrado). Em alta temperatura, água e glicerol são usados para separar fisicamente os grânulos de amido e interromper as ligações de hidrogênio inter e intramoleculares (LIU et al., 2011), ocorrendo o efeito antiplastificante onde as ligações são rompidas e os grânulos ficam intactos. Os filmes MBN-CMC e MBB-CMC exibiram superfícies mais homogêneas, sem grânulos residuais e microrrachaduras. Isto pode indicar compatibilidades entre as farinhas de mesocarpo e CMC.

Figura 5. Micrografia das farinhas do mesocarpo de babaçu e filmes.



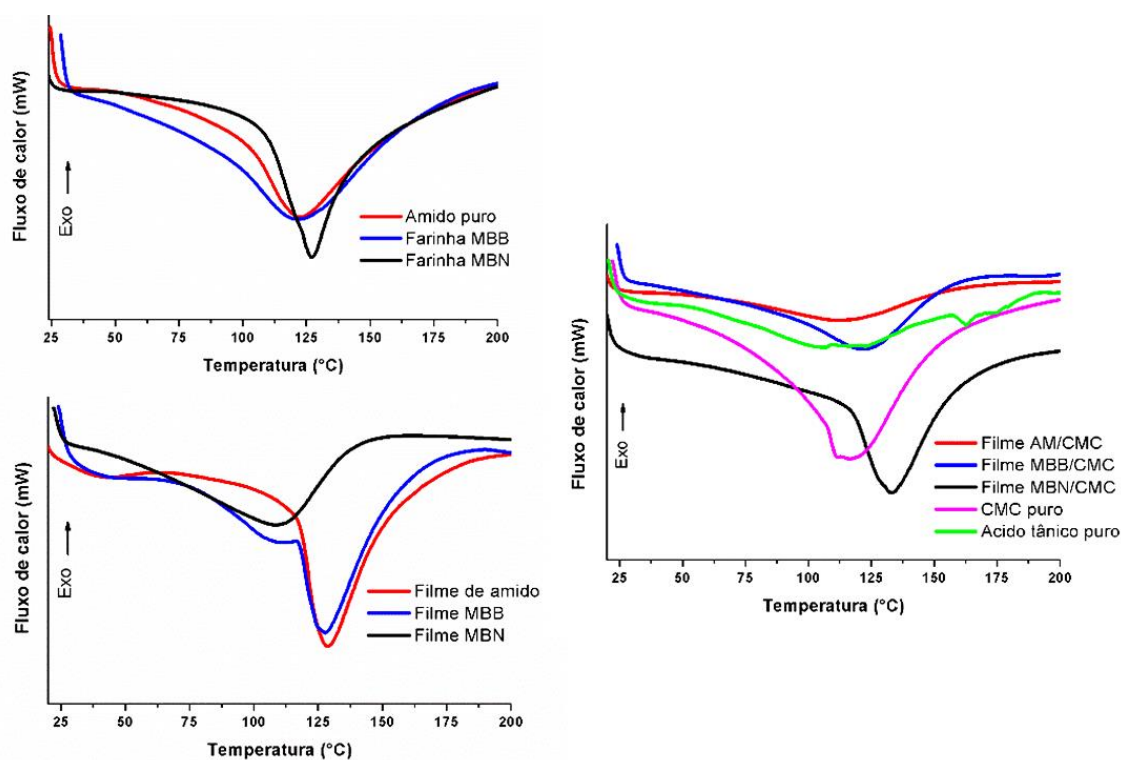
Fonte: Autoria Própria.

### 3.2.4. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Os termogramas DSC do amido, da farinha de babaçu e filmes misturados com CMC (**Figura 6**) exibiram um único pico endotérmico agudo, que indicava a homogeneidade dos filmes. Este pico foi associado ao derretimento de domínios cristalino do amido reorganizados durante a retrogradação (ALMASI;

GHANBARZADEH; ENTEZAMI, 2010). A temperatura de fusão ( $T_m$ ) e o calor total de fusão ( $\Delta H_f$ ) do amido, farinha do mesocarpo de babaçu e filmes são apresentados na **Tabela 3**. A temperatura de fusão ( $T_m$ ) da farinha de babaçu foram similares a  $T_m$  do amido puro, sendo que a farinha MBN apresentou uma elevação de 4,46 °C. Isto acontece também nas misturas com CMC, onde o filme MBN-CMC apresentou 21,25 °C mais elevado que o filme AM-CMC. No entanto, há uma diminuição de 20,66 °C na  $T_m$  do filme MBN comparado com o filme de amido. A farinha e o filme da farinha MBB demonstraram perfis térmicos similares ao amido, com  $T_m$  menores de 1,17 °C e 1,06°C, respectivamente.

**Figura 6.** Termogramas DSC das farinhas do mesocarpo de babaçu e filmes.



Fonte: Autoria Própria.

A área sob o pico endotérmico expressou o calor de fusão das farinhas de babaçu, amido e filmes. O calor de fusão ( $\Delta H_f$ ) da farinha MBN é menor em relação ao  $\Delta H_f$  da farinha MBB e do amido puro. No entanto, os filmes da farinha MBN com

e sem CMC apresentou  $\Delta H_f$  superior aos filmes da farinha MBB e do amido. O calor total de fusão dos filmes contendo CMC foi menor do que para o CMC puro ( $\Delta H_f = 366,33 \text{ J/g}$ ), devido a interação entre o amido (também presente nas farinhas de babaçu) e as moléculas de CMC, interrompendo o rearranjo das cadeias. O aprisionamento de moléculas de água, devido a uma maior interação entre CMC e amido puro, causou maior mobilidade durante o aquecimento, aumento a energia cinética e diminuição do valor da entalpia ( $\Delta H_f$ ) (TONGDEESOONTORN et al., 2011b). E isto é confirmado quando se observa que a farinha MBN apresentou maior teor de umidade (**Tabela 2**) e menor  $\Delta H_f$  em relação a farinha MBB.

**Tabela 3.** Dados de eventos térmicos analisados por DSC e da bioatividade *in vitro* da farinha e filmes do mesocarpo de babaçu.

Materiais	Análise Térmica		Bioatividade	
	Temperatura de fusão - $T_m$ (°C)	Calor de fusão - $\Delta H_f$ (J/g)	Fenóis totais (mg de EAG/100g)	Atividade Antioxidante (%)
Amido puro	122,66	360,79	*	*
Farinha MBB	121,49	306,57	$18,44 \pm 1,60^b$	$1,20 \pm 0,16^d$
Farinha MBN	127,12	130,77	$582,70 \pm 3,29^a$	$86,86 \pm 0,87^{a,b}$
Filme AM	128,78	317,69	*	*
Filme MBB	127,72	304,04	$15,26 \pm 2,77^b$	$5,50 \pm 3,12^e$
Filme MBN	108,12	335,48	$164,90 \pm 2,09^c$	$91,36 \pm 0,68^c$
Filme AM/CMC	111,77	302,19	*	*
Filme MBB/CMC	121,47	329,01	$573,13 \pm 5,83^a$	$86,28 \pm 1,22^a$
Filme MBN/CMC	133,02	335,47	$621,66 \pm 17,11^d$	$90,37 \pm 0,63^{b,c}$
CMC	116,55	366,33	*	*
Ácido tânico	106,15	163,41	*	*

Legenda: MBN (Mesocarpo de Babaçu Natural); MBB (Mesocarpo de Babaçu Branqueado); AM (amido); AM/CMC (mistura de Amido/Carboximetilcelulose); MBB/CMC (mistura de Mesocarpo de Babaçu Branqueado/Carboximetilcelulose); MBN/CMC (mistura de Mesocarpo de Babaçu Natural/Carboximetilcelulose); CMC (Carboximetilcelulose).

\*Testes não realizados.

<sup>a, b, c, d, e</sup>: Diferentes letras na mesma coluna indicam diferença significativa entre os materiais analisados, como revelado pelo teste de Tukey,  $p < 0,05$ .

Para os filmes contendo CMC, ocorreu o deslocamento da posição do pico  $T_m$  para os filmes de amido puro ( $128,78^\circ\text{C}$  para  $111,77^\circ\text{C}$ ) e da farinha MBB ( $127,72^\circ\text{C}$  para  $121,47^\circ\text{C}$ ). No entanto, para os de filmes da farinha MBN ocorreu uma elevação da  $T_m$  ( $108,12^\circ\text{C}$  para  $133,02^\circ\text{C}$ ). Este aumento favoreceu a formação de grandes domínios de cristal, diminuindo a mobilidade da amilopectina, E no caso da diminuição da  $T_m$ , a CMC pode ter atuado como agente lubrificante e de diminuição



da interação intermolecular e associação na matriz do filme de amido e da farinha MBB, que por sua vez diminuiu o grau de cristalinidade (GHANBARZADEH; ALMASI; ENTEZAMI, 2010).

### 3.3. Avaliação da bioatividade *in vitro*

#### 3.3.1. Fenóis Totais, Atividade antioxidante e antibacteriana

Os resultados de atividade antioxidante, bem como a determinação do teor de compostos fenólicos totais para a farinha do mesocarpo de babaçu e filmes estão relacionados na **Tabela 3**. A farinha MBN exibiu atividade antioxidante superior a farinha MBB de  $86,86 \pm 0,87\%$  e  $1,20 \pm 0,16\%$ , respectivamente. A despigmentação da farinha de mesocarpo promoveu a perda de taninos que conferiam coloração a farinha (BARUQUE FILHO; BARUQUE; SANT'ANNA, 2000). E estes resultados são confirmados com a redução de compostos fenólicos para as farinhas de  $582,70 \pm 2,68$  mgEAG (farinha MBN) para  $18,44 \pm 1,31$  mgEAG (farinha MBB).

O percarbonato de sódio se dissocia em carbonato de sódio e peróxido de hidrogênio, promovendo a formação de radicais livres. Para alcançar estabilidade química, os radicais livres por serem altamente instáveis atacam as macromoléculas responsáveis pela pigmentação, e através de reação oxidação-redução faz com estas moléculas orgânicas sejam fragmentadas em moléculas mais simples, sendo eliminadas (KANEKO et al., 2000). Podemos inferir que a atividade antioxidante estar relacionada com a presença de compostos fenólicos.

O filme MBN se mostrou ativo frente a radicais DPPH<sup>•</sup> com percentual de inibição  $91,36 \pm 0,68\%$  e fenóis totais de  $164,90 \pm 2,09$  mgEAG (**Tabela 3**). O filme MBB apresentou um conteúdo de fenóis totais de  $15,26 \pm 2,77$  mgEAG e atividade antioxidante de  $5,50 \pm 3,11\%$ . A redução dos compostos fenólicos na farinha MBB após o processo de branqueamento pode ser compensada com a incorporação do ácido tânico na matriz polimérica. Isto indica que o filme MBB-CMC apresentou as propriedades do bioativo incorporado, resultando no teor de fenóis totais e atividade antioxidante de  $573,13 \pm 17,11$  mgEAG e  $86,28 \pm 1,22\%$ , respectivamente. O ácido tânico é um polifenol natural com propriedades antioxidantes comprovadas (SAHINER et al., 2016b).

O resultado da atividade antioxidante dos filmes MBN e MBN-CMC não apresentaram diferenças significativas entre si. Isto indica que a adição de ácido tânico nos filmes de MBN não influenciou na atividade antioxidante, o que estar relacionado a não liberação desse bioativo pela matriz. Provavelmente, por interações entre o ácido tânico e componentes da farinha natural. No entanto, os filmes da farinha natural já são bioativos e apresentaram resultados superiores aos relatados na literatura (MANIGLIA et al., 2017).

No teste antibacteriano, somente os filmes contendo ácido tânico apresentaram atividade contra *S. aureus*, com a formação de halo de inibição de  $9,33 \pm 0,58$  mm e  $7,33 \pm 2,08$  mm, para os filmes MBN-CMC e MBB-CMC, respectivamente. Pode-se afirmar que a adição do ácido tânico na matriz polimérica exerce ação antibacteriana, pois não houve crescimento bacteriano. Os filmes MBN-CMC e MBB-CMC não apresentaram diferenças significativas entre seus resultados. Os filmes MBN e MBB não apresentaram atividade antibacteriana, indicando que o ácido tânico foi o responsável pela atividade antibacteriana do filme.

Não ocorreu formação de halo de inibição contra a bactéria *E. coli*, este resultado pode estar relacionado as diferenças de estruturas da parede celular entre as bactérias Gram negativa e Gram positiva. A membrana celular externa das bactérias Gram negativas é constituída de lipopolissacarídeos que dificulta a penetração de agentes antimicrobianos solúveis em água até atingir a membrana citoplasmática, onde ocorre a citotoxicidade (PYLA et al., 2010). O ácido tânico em filmes de quitina demonstrou possuir uma forte interação com as proteínas através das ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, e que resultou em ação reduzida contra bactérias *E. coli* (WANG; LI; LI, 2016).

#### **4. Conclusão**

Em resumo, este estudo mostra diferenças morfológicas e físico-químicas entre as farinhas MBN e MBB, resultante do processo de branqueamento. Os resultados de Infravermelho e DRX confirmaram o elevado conteúdo de amido nas farinhas, sendo similares quando comparados com o amido puro. A farinha MBN formou filmes bioativos e não favoreceu a liberação do ácido tânico, provavelmente por interações entre os pigmentos existentes na matriz. Foram obtidos filmes com propriedades antioxidantes devido a incorporação de ácido tânico, indicando que a

farinha MBB pode ser utilizada na formulação de filmes para sistema de liberação, pois não interagiu com o fármaco modelo. Conclui-se que a farinha de mesocarpo de babaçu é um material promissor e potencial fonte alternativa de amido, formando filmes bioativos, e sugerindo sua aplicação como plataforma liberação de fármacos.

## Referências

ALMASI, H.; GHANBARZADEH, B.; ENTEZAMI, A. A. Physicochemical properties of starch–CMC–nanoclay biodegradable films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 46, n. 1, p. 1–5, 2010.

ALMEIDA, R. R. DE et al. Thermal analysis as a screening technique for the characterization of babassu flour and its solid fractions after acid and enzymatic hydrolysis. **Thermochimica Acta**, v. 519, n. 1–2, p. 50–54, 2011.

AOAC. **Official methods of analysis of the Association Analytical Chemists**. 2 ed. ed. Gaithersburg, Maryland: [s.n.].

ARRUDA, L. C. G.; LIMA, M. DA P. L.; RIBEIRO, M. N. DE S. ESTUDO FITOQUÍMICO EM FARINHA DO MESOCARPO DO BABAÇU (*Orbignya phalerata* MART, ARECACEAE). **I Congresso de Iniciação Científica PIBIC/CNPq - PAIC/FAPEAM**, p. 3–6, 2012.

AZEVEDO, A. P. S. et al. Anti-thrombotic effect of chronic oral treatment with *Orbignya phalerata* Mart. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 1, p. 155–159, 2007.

BALDEZ, R. N. et al. Análise da cicatrização do cólon com uso do extrato aquoso da *Orbignya phalerata* (Babaçu) em ratos. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, p. 31–38, 2006.

BARUQUE FILHO, E. A.; BARUQUE, M. DA G. A.; SANT'ANNA, G. L. Babassu coconut starch liquefaction: an industrial scale approach to improve conversion yield. **Bioresource Technology**, v. 75, n. 1, p. 49–55, out. 2000.

BATISTA, C. P. et al. Efeito do extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 21, p. 26–32, 2006.

BIRCK, C. et al. Antimicrobial citric acid/poly(vinyl alcohol) crosslinked films: Effect of cyclodextrin and sodium benzoate on the antimicrobial activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 68, p. 27–35, 2016.

CARRAZZA, L. R.; ÁVILA, J. C. C.; SILVA, M. L. **Manual Tecnológico de Aproveitamento Integral do Fruto do Babaçu**. 1. ed. Brasília-DF: Instituto Sociedade, População e Natureza (ISPN). Brasil, 2012.

CASAS, M. et al. Synthesis and characterization of new copolymers of ethyl methacrylate grafted on tapioca starch as novel excipients for direct compression matrix tablets. **European Polymer Journal**, v. 45, n. 6, p. 1765–1776, jun. 2009.

CINELLI, B. A. et al. Granular starch hydrolysis of babassu agroindustrial residue: A bioprocess within the context of biorefinery. **FUEL**, v. 124, p. 41–48, 2014.

ESTRADA-LEÓN, R. J. et al. The effect of isolation method on properties of parota (*Enterolobium cyclocarpum*) starch. **Food Hydrocolloids**, v. 57, p. 1–9, 2016.

FERNÁNDEZ, M. R. et al. Cytotoxicity and genotoxicity of sodium percarbonate: a comparison with bleaching agents commonly used in discoloured pulpless teeth. **International Endodontic Journal**, v. 43, n. 2, p. 102–108, fev. 2010.

FERRARI, R. A.; SOLER, M. P. Obtention and characterization of coconut babassu derivatives. **Scientia Agricola**, v. 72, n. 4, p. 291–296, 2015.

FORSSELL, P. M. et al. Ageing of rubbery thermoplastic barley and oat starches. **Carbohydrate Polymers**, v. 39, n. 1, p. 43–51, 1999.

GHANBARZADEH, B.; ALMASI, H.; ENTEZAMI, A. A. Physical properties of edible modified starch/carboxymethyl cellulose films. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 11, n. 4, p. 697–702, 2010.

HARI, N.; NAIR, A. J. Development and characterization of chitosan-based antimicrobial films incorporated with streptomycin loaded starch nanoparticles. **New Horizons in Translational Medicine**, v. 3, n. 1, p. 22–29, 2016.

HASHEM, M. et al. Synthesis and characterization of novel carboxymethylcellulose hydrogels and carboxymethylcellulose-hydrogel-ZnO-nanocomposites. **Carbohydrate Polymers**, v. 95, n. 1, p. 421–427, 5 jun. 2013.

HERA. **Human & Environmental Risk Assessment on ingredients of European household cleaning products: Sodium Percarbonate**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <[http://www.heraproject.com/files/6-f-04-hera\\_percarbonate\\_full\\_web\\_wd.pdf](http://www.heraproject.com/files/6-f-04-hera_percarbonate_full_web_wd.pdf)>.

HILLIS, W. E.; SWAIN, T. The phenolic constituents of *Prunus domestica*. II.—The analysis of tissues of the Victoria plum tree. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 10, n. 2, p. 135–144, fev. 1959.

HOYOS-LEYVA, J. D. et al. Morphological, physicochemical and functional characteristics of starch from *Marantha ruiziana* Koern. **LWT - Food Science and Technology**, v. 83, p. 150–156, set. 2017.

JIA, X.; WU, Y.; LIU, P. Effects of flour bleaching agent on mice liver antioxidant status and ATPases. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 31, n. 3, p. 479–484, maio 2011.

KANEKO, J. et al. Bleaching Effect of Sodium Percarbonate on Discolored Pulpless Teeth In Vitro. **Journal of Endodontics**, v. 26, n. 1, p. 25–28, 2000.

KIPPING, T.; TRINDADE, R.; REIN, H. The use of hot-melt extruded corn starch matrices as drug carrier systems: A thermophysical characterization. **Starch - Stärke**, v. 66, n. 9–10, p. 923–933, 1 set. 2014.

LEAL, A. DE S. et al. Incorporation of tannic acid in formulations for topical use in wound healing: A technological prospecting. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 26, p. 662–674, 2015.

LIU, D. et al. Fabrication and characterization of zirconium hydroxide-carboxymethyl cellulose sodium/plasticized *Trichosanthes Kirilowii* starch nanocomposites. **Carbohydrate Polymers**, v. 86, n. 4, p. 1699–1704, out. 2011.

LÓPEZ, O. V. et al. Agro-industrial residue from starch extraction of *Pachyrhizus ahipa* as filler of thermoplastic corn starch films. **Carbohydrate Polymers**, v. 134, p. 324–332, 2015.

LUTZ, I. A. **Métodos físico-químicos para análise de alimentos**. 4 ed. ed. São Paulo: [s.n.].

MAHMOUDI NAJAFI, S. H.; BAGHAIE, M.; ASHORI, A. Preparation and characterization of acetylated starch nanoparticles as drug carrier: Ciprofloxacin as a model. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 87, p. 48–54, jun. 2016.

MANIGLIA, B. C. et al. Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. **Food Hydrocolloids**, v. 70, p. 383–391, 2017.

MANIGLIA, B. C.; TAPIA-BLÁCIDO, D. R. Isolation and characterization of starch from babassu mesocarp. **Food Hydrocolloids**, v. 55, p. 47–55, 2016.

MARTINS, J. T.; CERQUEIRA, M. A.; VICENTE, A. A. Influence of  $\alpha$ -tocopherol on physicochemical properties of chitosan-based films. **Food Hydrocolloids**, v. 27, n. 1, p. 220–227, 2012.

MENEGUIN, A. B.; CURY, B. S. F.; EVANGELISTA, R. C. Films from resistant starch-pectin dispersions intended for colonic drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 140–149, 2014.

NAIR, S. B.; JYOTHI, A. N. Cassava starch-konjac glucomannan biodegradable blend films: In vitro study as a matrix for controlled drug delivery. **Starch - Stärke**, v. 65, n. 3–4, p. 273–284, mar. 2013.

NAJAFI, S. H. M.; BAGHAIE, M.; ASHORI, A. Preparation and characterization of acetylated starch nanoparticles as drug carrier: Ciprofloxacin as a model. **International journal of biological macromolecules**, v. 87, p. 48–54, jun. 2016.

PALACIOS-FONSECA, A. J. et al. Effect of the alkaline and acid treatments on the physicochemical properties of corn starch. **CyTA - Journal of Food**, v. 11, n. sup1, p. 67–74, 4 maio 2013.

PAVLAK, M. C. D. M. et al. Aproveitamento da farinha do mesocarpo do babaçu (*Orbignya martiana*) para obtenção de etanol. **Evidência**, v. 7, n. 1, p. 7–24, 2007.

PEREIRA DA SILVA, B.; PAZ PARENTE, J. An anti-inflammatory and immunomodulatory polysaccharide from *Orbignya phalerata*. **Fitoterapia**, v. 72, n. 8, p. 887–893, 2001.

PÉREZ-PACHECO, E. et al. Isolation and characterization of starch obtained from *Brosimum alicastrum* Swartz Seeds. **Carbohydrate Polymers**, v. 101, p. 920–927, 2014.

PÉREZ, S.; BERTOFT, E. The molecular structures of starch components and their contribution to the architecture of starch granules: A comprehensive review. **Starch/Staerke**, v. 62, n. 8, p. 389–420, 2010.

PESMAN, E. et al. The Effects of Sodium Percarbonate and Perborate Usage on Pulping and Flotation Deinking Instead of Hydrogen Peroxide. **BioResources**, v. 9, n. 1, p. 523–536, 2014.

PUSHPADASS, H. A.; BHANDARI, P.; HANNA, M. A. Effects of LDPE and glycerol contents and compounding on the microstructure and properties of starch composite films. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 4, p. 1082–1089, 2010.

PYLA, R. et al. Enhanced antimicrobial activity of starch-based film impregnated with thermally processed tannic acid, a strong antioxidant. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137, n. 2, p. 154–160, 2010.

RIVADENEIRA, J. et al. 45S5 Bioglass® concentrations modulate the release of vancomycin hydrochloride from gelatin--starch films: evaluation of antibacterial and cytotoxic effects. **Journal of Materials Science**, p. 1–12, 2016.

RIVERO, S.; GARCÍA, M. A.; PINOTTI, A. Crosslinking capacity of tannic acid in plasticized chitosan films. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 2, p. 270–276, 2010.

SAHINER, N. et al. Inherently Antioxidant And Antimicrobial Tannic Acid Release From Poly(Tannic Acid) Nanoparticles with Controllable Degradability. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 142, p. 334–343, mar. 2016.

SAIZ, A. I.; MANRIQUE, G. D.; FRITZ, R. Determination of benzoyl peroxide and benzoic acid levels by HPLC during wheat flour bleaching process. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 98–102, 2001.

SANTANA, Á. L.; MEIRELES, M. A. A. New Starches are the Trend for Industry Applications: A Review. **Food and Public Health**, v. 4, n. 5, p. 229–241, 2014.

SHAHBAZI, M. et al. Carboxymethyl cellulose film modification through surface photo-crosslinking and chemical crosslinking for food packaging applications. **Food Hydrocolloids**, v. 61, p. 378–389, dez. 2016.

SILVA, A. P. D. S. E. **Caracterização físico-química e toxicológica do pó de mesocarpo do babaçu ( *Orbignya phalerata* Mart ): subsídio para o desenvolvimento de produtos.** [s.l.] Universidade Federal do Piauí, 2011.

TONGDEESOONTORN, W. et al. Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 1, p. 6, 2011.

WANG, Y.; LI, J.; LI, B. Nature-Inspired One-Step Green Procedure for Enhancing the Antibacterial and Antioxidant Behavior of a Chitin Film: Controlled Interfacial Assembly of Tannic Acid onto a Chitin Film. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 28, p. 5736–5741, 20 jul. 2016.

## CAPITULO 3

### ***Propriedades antioxidante, antibacteriana e citotoxicidade de filmes à base de mesocarpo de *Orbignya* sp. e carboximetilcelulose como matriz de liberação de ácido tânico***

#### **Destaques:**

- ✓ *Foram desenvolvidos filmes a base de mesocarpo de *Orbignya* sp. (MB) e carboximetilcelulose (CMC).*
- ✓ *A incorporação de ácido tânico na matriz polimérica atribuiu aos filmes propriedades antioxidante, antibacteriana, antileishmania e anticâncer.*
- ✓ *A liberação do ácido tânico foi melhorada, indicando que o filme MB-CMC pode ser um candidato promissor para sistemas de liberação de drogas.*
- ✓ *O filme da mistura MB e CMC exibiu biocompatibilidade, sugerindo que os filmes podem ser utilizados para obter vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas.*

Artigo submetido ao periódico  
**Carbohydrate Polymers**  
Qualis A1 para Biotecnologia



## Propriedades antioxidante, antibacteriana e citotoxicidade de filmes à base de mesocarpo de *Orbignya sp.* e carboximetilcelulose como matriz de liberação de ácido tânico

### Resumo

Este estudo teve como objetivo obter filmes a base de mesocarpo de *Orbignya sp.* (MB) e carboximetilcelulose (CMC) para aplicação como matriz de liberação de drogas. O ácido tânico (AT) foi utilizado como fármaco modelo. Os filmes foram avaliados por infravermelho, poder de intumescimento, perfil de liberação do AT, bioatividade e citotoxicidade *in vitro*. Os resultados de infravermelho indicaram absorção em  $1205\text{ cm}^{-1}$ , característica de grupo éster do tanino incorporado. O filme MB-CMC apresentou poder de intumescimento de 449,15%, com liberação de 71,01% de AT da matriz após 24 horas. Os filmes apresentaram capacidade sequestrante de radicais DPPH<sup>•</sup> (79,07±1,71% a 82,17±1,94%) e ABTS<sup>•+</sup> (82,20±0,30% a 88,90±1,05). O filme MB-CMC também exibiu citotoxicidade *in vitro* sobre sarcoma-180 (91,86 ± 9,97%) e sobre formas promastigotas de *Leishmania major* (100%). Além disto, os polímeros apresentaram boa compatibilidade na mistura polimérica. Estes resultados sugerem que os filmes obtidos são promissores como matrizes de liberação de drogas.

**Palavras-chave:** Mesocarpo de Babaçu; Carboximetilcelulose; Ácido Tânico; Filmes, Sistema de Liberação de Fármacos

### 1. Introdução

Sistemas de liberação de drogas tornou-se um tema de destaque no setor farmacêutico, devido aos grandes benefícios terapêuticos e às vantagens econômicas associadas. Seu uso permite o aumento da eficiência de drogas por favorecer ações terapêuticas mais seletivas, duradouras e minimização dos efeitos colaterais (LYRA et al., 2007). Porém, existe uma série de barreiras anatômicas, químicas ou biológicas que dificultam a obtenção do efeito terapêutico desejado e que devem ser levadas em consideração no desenvolvimento de plataformas de

liberação. Assim sendo, a busca por formas farmacêuticas diferenciadas e mais efetivas de liberação tem sido o foco de pesquisas visando o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de drogas a partir de polímeros naturais (AYORINDE; ODENIYI; BALOGUN-AGBAJE, 2016).

Os polímeros naturais são considerados excipientes de baixo custo, abundantes e biocompatíveis. As matrizes poliméricas obtidas a partir de polímeros naturais destacam-se pela economia e facilidade de processamento e obtenção de perfis de liberação ajustáveis (SOUZA et al., 2013). O amido é um polímero renovável com grande biocompatibilidade, e amplamente utilizado em diferentes formas farmacêuticas (CASAS et al., 2009). Pode ser extraído de fonte vegetais tais como milho, batata, trigo, mandioca, arroz. O amido de milho com teor de amilose de 70% tem sido utilizado em estudos visando obter formas farmacêuticas de liberação prolongada (ONOFRE; WANG; MAUROMOUSTAKOS, 2009).

O mesocarpo de *Orbignya sp.* (babaçu) é uma fonte de amido ainda pouco explorada e apresenta cerca de 71% de amido na sua composição (PAVLAK et al., 2007). O amido do mesocarpo de *Orbignya sp.* apresenta um alto teor de amilose e produz filmes com boas propriedades mecânicas e hidrofílicas (MANIGLIA et al., 2017). Portanto, este biomaterial é um candidato potencial para uma investigação mais aprofundada como formador de filmes (MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016).

Os filmes de amido apresentam propriedades mecânicas frágeis e hidrófilas, o que provoca um declínio inevitável em sua eficiência de entrega de drogas. Desta forma, desenvolver filmes de amido baseado na mistura com outros polímeros, tais como a carboximetilcelulose, pode ser uma alternativa para melhorar estas propriedades (HUO et al., 2016; TONGDEESOONTORN et al., 2011a). A carboximetilcelulose (CMC) é um polissacarídeo derivado da celulose, não tóxico e biocompatível (WANG; SOMASUNDARAN, 2005) amplamente utilizado em setores industriais, incluindo o de alimentos, têxtil, de papel, de adesivos, de tintas, de produtos farmacêuticos e de cosméticos. Além disto, este biomaterial pode ser associado ao amido para obtenção de blendas poliméricas para aplicação farmacêutica.

O ácido tânico é um polifenol natural com múltiplos grupos hidroxila ligados a anéis aromáticos, que apresenta capacidade de interagir com vários substratos e apresenta propriedades antioxidante (GÜLÇİN et al., 2010), antimicrobiana (KIM et al., 2010; KIM; SILVA; JUNG, 2011), adstringente (SCALBERT, 1991), cicatrizante

(SAHINER et al., 2016a). A incorporação do ácido tânico em filmes de diferentes polímeros tem atraído atenção para o desenvolvimento de biomateriais para entrega de drogas (AELENEI et al., 2009), curativos (LEAL et al., 2015) e engenharia de tecidos (ZHOU et al., 2016).

O mesocarpo de babaçu pode se tornar comercialmente interessante como matéria prima de amido associado com a carboximetilcelulose em formulação de filmes para dispositivos de liberação de fármacos. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi obter filmes utilizando a farinha do mesocarpo de babaçu associada a carboximetilcelulose e avaliar seu potencial como matriz de liberação, utilizando o ácido tânico como fármaco modelo.

## 2. Materiais e Métodos

### 2.1. Materiais

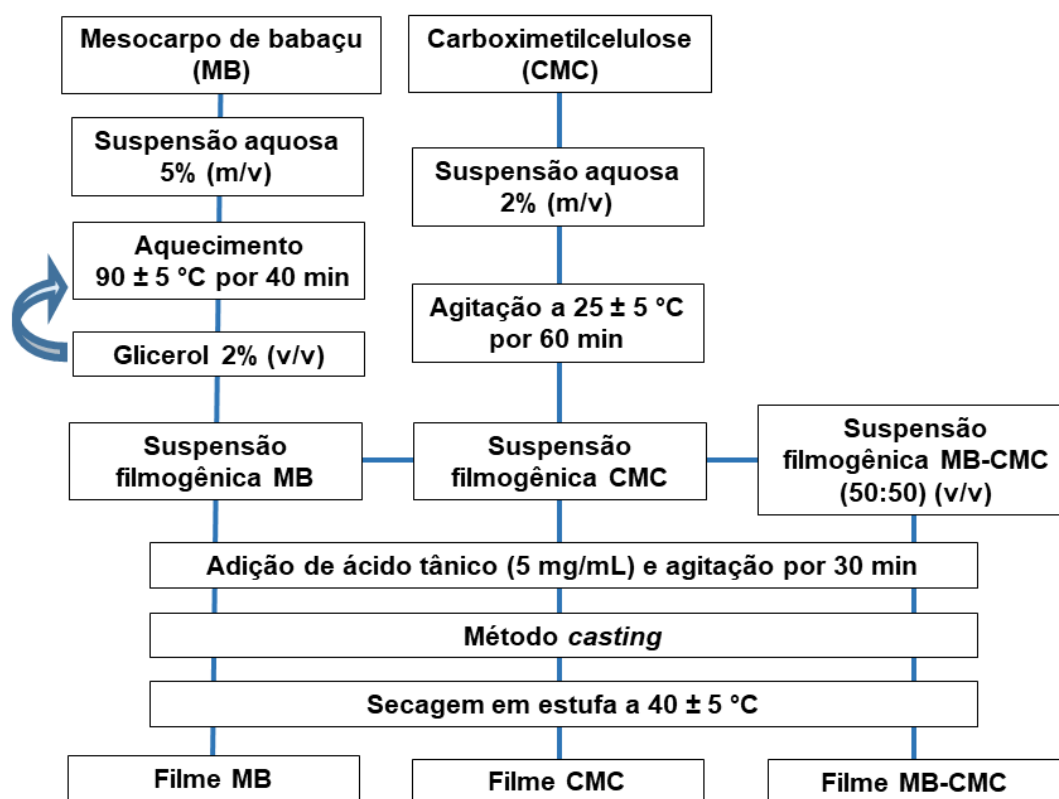
O Mesocarpo de Babaçu despigmentado (teor de amido  $67,36 \pm 2,88\%$ ) foi fornecido pelo Laboratório de Inovação Tecnológica da Universidade Federal do Piauí (LITE/UFPI). Glicerol (99%, Dinâmica, Brasil, Pubchem CID: 753), Carboximetilcelulose (Synth, Brasil, Pubchem CID: 23706213), Ácido Tânico (Sigma-Aldrich, Brasil, Pubchem CID: 16129778). Dimetilsulfóxido (DMSO: 99%; PubChem CID: 679). O meio de Schneider (PubChem CID: 2723893), meio RPMI (PubChem CID: 1640), soro bovino fetal (FBS; PubChem CID: 86289556), MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il) 2,5 - brometo de difeniltetrazólio, PubChem CID: 64965), resazurina (PubChem CID: 11077). E os antibióticos penicilina e estreptomicina (Pubchem CID: 71311919) e doxorubicina (Dox) foram comprados da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA).

### 2.2. Preparo dos filmes

A **Figura 1** mostra os passos de obtenção dos filmes. Suspensões de mesocarpo de babaçu (MB) a 5% (m/v) foram preparadas pela dissolução do mesocarpo em água destilada, e posterior aquecimento a  $90 \pm 5$  °C até a formação de um gel. Em seguida, foi adicionado glicerol (2% v/v) e a mistura permaneceu sob agitação por 30 min. Além disso, foram preparadas suspensões filmogênicas de

carboximetilcelulose (CMC) 2% (m/v) em água, com agitação constante a temperatura ambiente por 60 min. Os filmes foram preparados pelo método *casting* a partir das proporções de suspensões filmogênicas 0:100; 50:50; 100:0 (CMC:MB) (v/v), e adição de ácido tânico (5 mg/mL), com agitação subsequente por 30 min. Posteriormente, 30 g da mistura polimérica foram vertidos em placa de Petri (9 cm de diâmetro) para evaporação do solvente em estufa a  $40 \pm 5$  °C até atingir peso constante.

**Figura 1.** Fluxograma descrevendo os passos de obtenção dos filmes a base de mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose.



Fonte: Autoria Própria.

### 2.3. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR dos filmes e polímeros puros foram registrados no espectrofotômetro Bruker, modelo Vertex 70 (Bruker Optics Inc., Billerica, MA, USA) com dispositivo de Reflectância Total Atenuada (ATR). As análises foram realizadas na faixa de 4000-650  $\text{cm}^{-1}$ , com uma resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  e 64 varreduras.

### 2.4. Grau de Intumescimento

Inicialmente, os filmes foram cortados nas dimensões de 2 x 2  $\text{cm}^2$  e secos em estufa a 75 °C por 24 h para perda de umidade residual. Os filmes foram imersos em solução tampão fosfato (0,2 M, pH 7,4) em diferentes intervalos de tempo até 24 h. O excesso de solução superficial foi retirado utilizando papel filtro (SAHINER et al., 2016a). As determinações foram feitas em triplicata e o grau de intumescimento de cada amostra no tempo t foi calculado pela **equação (1)**.

$$\text{Grau de intumescimento (\%)} = \frac{M_t - M_0}{M_0} \cdot 100 \quad \text{equação (1)}$$

onde  $M_t$  e  $M_0$  referem-se às massas das amostras intumescidas e secas, respectivamente.

### 2.5. Cinética de liberação *in vitro*

O teor de ácido tânico nos filmes foi determinado a partir da extração utilizando amostras de filmes (34 a 38,8 mg) em 20 mL da mistura água:etanol (1:1 v/v) como solvente e homogeneização por 5 min com auxílio de um homogeneizador turrax (IKA T50 ULTRA-TURRAX®). A extração foi seguida do uso de banho ultrassônico (USC-800) por 1 h. A curva de calibração foi construída através de varreduras realizadas em espectrofotômetro UV-Visível (UV-1800, Shimadzu) utilizando concentrações que variaram de 4 a 24  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , com seleção do comprimento de onda a 276 nm. A equação da reta utilizada na determinação da concentração do AT foi igual a  $y = 0,0342x - 0,0046$  com  $R^2 = 0,9995$ , sendo y correspondente a absorbância e x a concentração de ácido tânico.

A cinética da liberação *in vitro* do AT foi realizada utilizando membranas de diálise em células de difusão de tipo Franz com uma área difusional de 1,72  $\text{cm}^2$  e

um volume de  $\pm 12$  mL. O compartimento receptor foi preenchido com solução tampão fosfato de sódio (0,2 M e pH 7,4) em um sistema composto por células individuais ( $37 \pm 0,5$  °C, 100 rpm). Amostras dos filmes no formato circular contendo AT (0,146 - 0,100 mg) (previamente determinado) foram aplicadas diretamente no compartimento do receptor na membrana. As amostras da solução receptora foram recolhidas às 2, 4, 6, 8, 12 e 24 h e cada teste foi realizado em triplicata. As leituras das alíquotas coletadas foram realizadas em espectrofotômetro UV-Visível (UV-1800, Shimadzu)  $\lambda = 276$  nm. O volume total da fase receptora foi substituído em cada tempo de amostragem para a substituição das condições de *lavagem de manutenção média* (FIGUEIREDO et al., 2016).

Para investigar a cinética de liberação do AT, os dados de liberação foram adaptados aos modelos matemáticos de *Higuchi*, *Korsmeyer-Peppas* e *Ordem-zero* usando o Microsoft Excel 2007. O coeficiente de correlação ( $r$ ) foi utilizado como um indicador do melhor ajuste para cada um dos modelos.

## 2.6. Ensaios de bioatividade *in vitro*

### 2.6.1. Atividade sequestradora de radicais DPPH<sup>•</sup>

Aproximadamente 100 mg de filme foram dissolvidos em 2 mL de solução etanol/água (7:3). A mistura foi sonicada em banho ultrassônico (USC-800/Família USC-800A/USC-750A) à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, 500  $\mu$ L do sobrenadante foram transferidos para tubos contendo 1500  $\mu$ L de solução etanólica de DPPH<sup>•</sup> (0,06 mM), e a mistura resultante permaneceu em repouso por 30 min, à temperatura ambiente, e sob abrigo da luz. O DPPH<sup>•</sup> remanescente foi determinado por absorbância a 517 nm em espectrofotômetro (UVmini1240, Shimadzu). O controle negativo consistiu em 500  $\mu$ L de etanol em 1500  $\mu$ L de solução etanólica de DPPH<sup>•</sup> (0,06 mM) sem adição de amostra, e o controle positivo consistiu em 500  $\mu$ L de solução etanol/água (7:3) de ácido tânico puro (5 mg.mL<sup>-1</sup>) em 1500  $\mu$ L de solução etanólica de DPPH<sup>•</sup> (0,06 mM). A **equação (2)** foi usada no cálculo da atividade antioxidante (% AA) dos filmes (MARTINS; CERQUEIRA; VICENTE, 2012).

$$\%AA = 100 \times \left( 1 - \frac{A_{amostra}}{A_{controle}} \right), \quad \text{equação (2)}$$

em que %AA é a atividade antioxidante,  $A_{amostra}$  é a absorbância da solução contendo a amostra, e  $A_{controle}$  é a absorbância da solução de DPPH\* sem amostra adicionada. Todas as análises foram realizadas em triplicada.

### 2.6.2. Atividade sequestradora de Radicais ABTS<sup>•+</sup>

A solução de radical ABTS<sup>•+</sup> foi obtida a partir da reação de 88 µL de solução de persulfato de potássio (2,45 mM) com 5 mL de solução de ABTS (2,2-azinobis-[3-etil-benzotiazolin-6-ácido sulfônico]) (7mM) durante 12-16 h no escuro. A solução foi diluída com tampão fosfato-salino (PBS) até uma absorbância de  $1,0 \pm 0,05$  a 734 nm observada utilizando um espectrofotômetro UV-vis (UVmini1240, Shimadzu). Em seguida, 40 µL das amostras preparadas anteriormente (**item 2.6.1.**) foram transferidos para tubos de ensaio contendo 1960 µL de solução de ABTS<sup>•+</sup> e incubados durante 6 min. Após o tempo transcorrido, a absorbância foi determinada a 734 nm (SAHINER et al., 2016a). A capacidade de eliminação de radicais ABTS<sup>•+</sup> foi calculada utilizando a **equação (3)**:

$$\% AA_{ABTS} = \left( A_{controle} - \frac{A_{amostra}}{A_{controle}} \right) \cdot 100, \quad \text{equação (3)}$$

onde  $A_{controle}$  é a absorbância dos radicais ABTS<sup>•+</sup> sem amostras de filmes e  $A_{amostra}$  é a absorbância dos radicais ABTS<sup>•+</sup> na presença das amostras de filmes após 6 min.

### 2.6.3. Avaliação da atividade antibacteriana

A atividade antimicrobiana dos filmes foi avaliada pelo método de difusão contra a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591) e a bactéria Gram-negativa *Escherichia coli* (ATCC 25922). Para a realização destes ensaios as linhagens de *S. aureus* e *E. coli* foram semeadas nos meios ágar sangue e ágar Mac Conkey, respectivamente, e em seguida foram incubadas a 37°C por 24 horas. Após este período, porções do crescimento bacteriano foram transferidas para um tubo contendo solução salina (NaCl 0,85 %) para obtenção de uma suspensão bacteriana

padronizada com grau de turbidez equivalente a 0,5 na escala de McFarland. Esta suspensão bacteriana foi então semeada em placas contendo o meio Ágar Müller-Hinton (Merck, Darmstadt, Alemanha) com o auxílio de swabs esterilizados (BIRCK et al., 2016). Em seguida, as amostras de filmes foram assepticamente cortadas em discos circulares com 6 mm de diâmetro e aplicadas na superfície do Ágar Müller-Hinton. Discos de filmes sem o agente ativo e discos de papel filtro estéril contendo 20 µL de uma solução de ácido tânico (5 mg.mL<sup>-1</sup>) foram utilizados como controles. As placas de ágar foram incubadas a 37 °C durante 24 h e, após este período, os diâmetros das zonas de inibição foram medidos com o auxílio de um paquímetro. Todos os experimentos foram realizados em triplicata.

## **2.7. Ensaios de citotoxicidade *in vitro***

### **2.7.1. Células, parasitos e animais**

Para testes anticâncer foram utilizadas as células mononucleares do sangue periférico (*Peripheral Blood Mononuclear Cell* - PBMC) de camundongos saudáveis, obtidas através de punção cardíaca após anestesia dos animais, como representantes de células normais. As linhagens celulares tumorais, sarcoma 180 (S180) e leucemia promielocítica humana (HL-60), foram adquiridas por doação do Prof. Dr. Juan Carlos Gonçalves da Universidade Federal do Piauí (UFPI). As amostras foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) puro na concentração estoque de 5 mg.mL<sup>-1</sup> e plaqueadas em placa de 96 poços, onde foram testadas na concentração de 100 µg.mL<sup>-1</sup> em triplicata. O quimioterápico doxorrubicina foi usado como controle positivo.

*Leishmania (Leishmania) major* (MHOM/IL/80/Friendlin) foi utilizada para a determinação da atividade *antileishmania*. Os parasitos foram cultivados em meio de Schneider (Sigma, EUA), suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB) (Sigma, EUA) e penicilina-estreptomicina 10.000 UI/10 mg (Sigma, EUA) a 26°C em estufa de demanda biológica de oxigênio (DBO).

Macrófagos murinos foram coletados das cavidades peritoneais de camundongos BALB/c machos e fêmeas (4-5 semanas de idade) provenientes do Núcleo de Pesquisa de Plantas Mediciniais (UFPI, Piauí, Brasil) cultivados em meio RPMI 1640 (Sigma, EUA), suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB)



(Sigma, EUA) e penicilina-estreptomicina 10.000 UI/10 mg (Sigma, EUA) a 37 °C com 5% de CO<sub>2</sub>. Os camundongos foram mantidos a uma temperatura controlada (25 ± 1°C) e condições de luz (ciclo claro/escuro de 12 h) com água e ração *ad libitum*. Os glóbulos vermelhos foram obtidos por centrifugação de sangue de carneiro (9 meses de idade). Todos os protocolos foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal (CEEAPI nº 164/2016).

### **2.7.2. Ensaio da citotoxicidade sobre células normais e tumorais**

Avaliação da citotoxicidade foi realizada pelo teste do MTT (brometo de 3-[4,5-dimetiltiazolil]-2,5-difeniltetrazólio) (MOSMANN, 1983). As células (PBMC, S180 ou HL-60) em suspensão foram distribuídas em placas de 96 poços numa densidade de 1x10<sup>6</sup> células.mL<sup>-1</sup> (PBMC) e 0,3 x10<sup>6</sup> células.mL<sup>-1</sup> (S180 ou HL-60). As substâncias testes foram incubadas durante 72 horas juntamente com a suspensão de células. Após o período de incubação, as placas foram centrifugadas (1500 rpm/15 min), e o sobrenadante foi descartado. Cada poço recebeu 20 µL da solução de MTT (10% em meio RPMI 1640) e foi reincubada durante 4 horas, em estufa a 37 °C e a 5% CO<sub>2</sub>. Após esse período, as placas foram novamente centrifugadas (3000 rpm/10 min), o sobrenadante foi desprezado. O precipitado formado e seco foi solubilizado em 100 µL de álcool isopropílico. Para a quantificação do sal reduzido, as absorbâncias foram lidas com o auxílio do espectrofotômetro de placa, no comprimento de onda de 550 nm.

### **2.7.3. Investigação da atividade contra formas promastigotas de *Leishmania major***

As formas de promastigotas na fase de crescimento logarítmico foram semeadas em placas de cultivo celular com 96 poços contendo meio Schneider's suplementado, na quantidade de 1x10<sup>6</sup> *leishmania* por poço. Em seguida, adicionou-se as amostras testes aos poços. As placas foram incubadas em estufa de Demanda Bioquímica de Oxigênio (DBO) a temperatura de 26 °C e os parasitos foram observados e corados com resazurina (1 mM). Após 48 h, foi feita a leitura em espectrofotômetro para obtenção da densidade ótica a 550 nm. O controle negativo foi realizado com meio Schneider's a 0,2% de DMSO e considerado como 100% de

viabilidade das *leishmanias*. Os resultados foram expressos como concentração inibitória do crescimento parasitário ( $CI_{50}$ ) para soluções de ácido tânico puro (CARNEIRO et al., 2012).

#### **2.7.4. Ensaios da citotoxicidade sobre macrófagos murinos**

A citotoxicidade sobre os macrófagos murinos foi avaliada utilizando o ensaio MTT. Numa placa de 96 poços, adicionaram-se 100  $\mu\text{L}$  de meio RPMI 1640 suplementado e cerca de  $2 \times 10^5$  macrófagos por poço. Foram então incubadas a 37 °C e 5% de  $\text{CO}_2$  durante 4 h para permitir a adesão celular. Após este período, foram realizadas duas lavagens com meio RPMI 1640 suplementado para remover as células que não aderiram. Subsequentemente, adicionou-se amostras testes, em triplicata, depois de ter sido previamente diluído em meio RPMI 1640 suplementado até um volume final de 100  $\mu\text{L}$  para cada poço nas concentrações testadas (800, 400, 200, 100, 50, 25, 12,5, 6,25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). As células foram então incubadas durante 48 h. No final da incubação, adicionou-se 10  $\mu\text{L}$  de MTT diluído em PBS a uma concentração final de 5  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  e incubou-se durante mais 4 h a 37 °C e 5% de  $\text{CO}_2$ . O sobrenadante foi então descartado e foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  de DMSO em todos os poços. Finalmente, a leitura espectrofotométrica foi realizada a 550 nm em um leitor de placas ELISA. Os resultados foram expressos em porcentagem e em concentração citotóxica média ( $CC_{50}$ ) sendo o grupo controle considerado como 100% (DE MEDEIROS et al., 2011).

#### **2.7.5. Atividade hemolítica**

A atividade hemolítica foi investigada incubando 20  $\mu\text{L}$  de ácido tânico diluído em série (800, 400, 200, 100, 50, 25, 12,5 e 6,25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) em 80  $\mu\text{L}$  de uma suspensão de eritrócitos de sangue de carneiro diluídos em soro fisiológico tamponado com fosfato (PBS), ajustando a concentração do sangue para 5% de hemácias durante 1 h a 37 °C em tubos de ensaio. A reação foi interrompida pela adição de 200  $\mu\text{L}$  de PBS, e em seguida a suspensão foi centrifugada a 1000 g durante 10 min. O sobrenadante foi submetido à espectrofotometria a um comprimento de onda de 550 nm para quantificar a atividade hemolítica. A ausência de hemólise (controle negativo) ou hemólise total (controle positivo) foram

determinadas, substituindo a solução de amostra testada com igual volume de PBS e água Milli-Q estéril, respectivamente. Os resultados, em triplicata, foram expressos em porcentagem e em concentração hemolítica média ( $CH_{50}$ ) considerando o controle positivo (100% de hemólise) (LÖFGREN et al., 2008).

Os testes de citotoxicidade dos filmes sobre formas promastigotas, sobre macrófagos murinos e atividade hemolítica seguiram os mesmos protocolos experimentais para o ácido tânico puro, porém não foram realizadas diluições seriadas. Os filmes foram preparados diretamente em placas de 24 poços a partir de 300  $\mu$ L de suspensões filmogênicas e posterior evaporação do solvente. Os ensaios foram realizados sobre a superfície dos filmes formados dentro das cavidades da placa de 24 poços. Os filmes apresentaram a concentração de ácido tânico de 5  $\text{mg.mL}^{-1}$ .

#### 2.7.6. Análise estatística

O percentual de inibição foi determinado a partir das absorvâncias registradas. Para verificação da ocorrência de diferenças significativas entre os grupos, os dados foram comparados por análise de variância (ANOVA) seguido de Newman Keuls ( $p < 0,05$ ). Todos os ensaios de atividade sobre formas promastigotas, citotoxicidade sobre macrófagos e atividade hemolítica foram realizados em triplicata. Os valores de concentração inibitória de 50% ( $IC_{50}$ ) e de concentração de citotoxicidade ( $CC_{50}$ ), com intervalos de confiança de 95%, foram calculados utilizando um modelo de regressão *probit* e teste de *Student*. A análise de variância (ANOVA) seguida de um teste de Bonferroni foi realizada, tendo um valor  $< 0,05$  como o nível mínimo necessário para significância estatística.

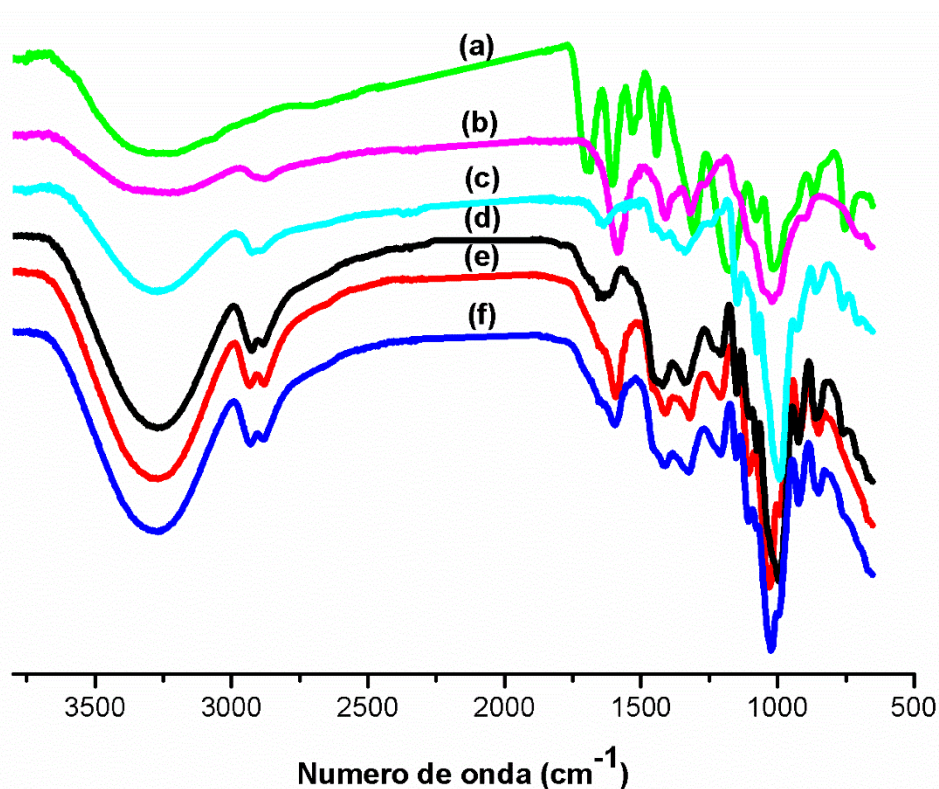
### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros FTIR para os polímeros puros e os filmes são mostrados na **Figura 2 (a-f)**. A partir do espectro FTIR (**Figura 2a**) foi observado a região com número de onda  $1688 \text{ cm}^{-1}$  atribuída às ligações de hidrogênio intramolecular entre os grupos carbonilas e grupos hidroxilas nas moléculas de ácido tânico. Em torno de

1017  $\text{cm}^{-1}$  a banda observada deve-se, provavelmente, ao estiramento CH-O-CH<sub>2</sub>. E as bandas a 3276, 1700 e 1180  $\text{cm}^{-1}$  são atribuídas aos grupos -OH, C=O, e C-O-C, respectivamente (LIU et al., 2014). No entanto, nos filmes MB, CMC e MB-CMC, o pico para o grupo carbonila deslocou-se para 1632, 1593, 1593  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Isto pode indicar a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares entre o ácido tânico e os polímeros formadores do filme.

**Figura 2.** Espectros de FTIR: (a) ácido tânico; (b) CMC puro; (c) MB puro; (d) filme MB; (e) filme CMC; (f) filme MB-CMC.



Fonte: Autoria Própria.

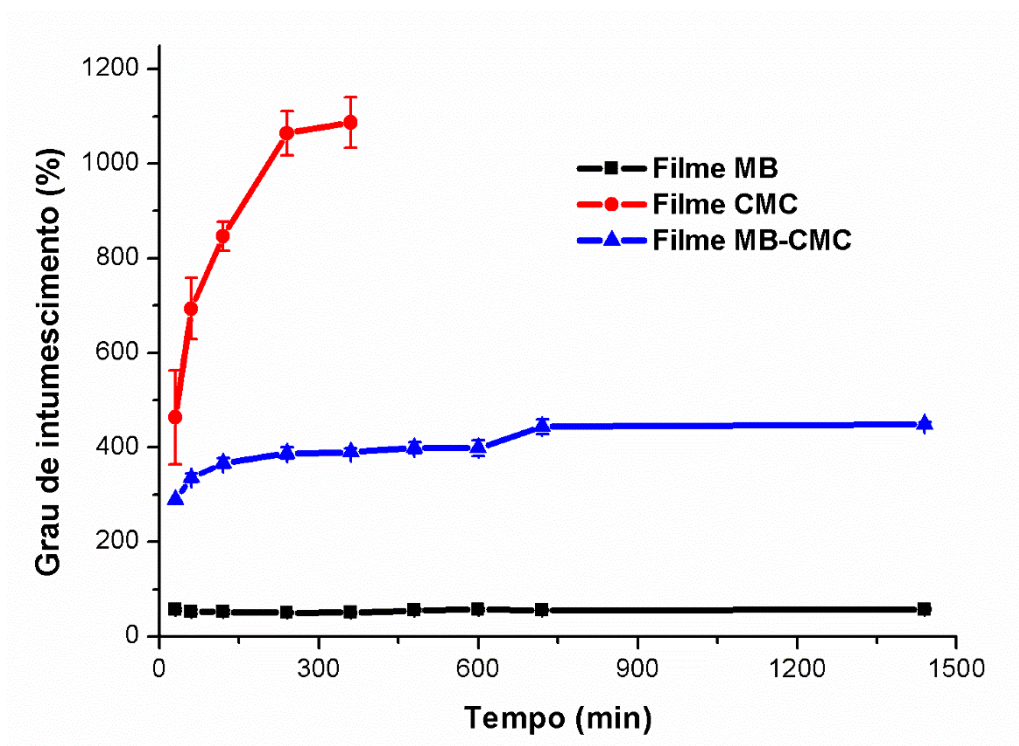
O espectro FTIR para o polímero CMC (**Figura 2b**), as absorções observadas em 2888, 1584, 1416, 1306 e 1017  $\text{cm}^{-1}$  foram reportadas em outros trabalhos anteriores (TONGDEESOONTORN et al., 2011a). A banda com pico em 2888  $\text{cm}^{-1}$  é atribuída ao estiramento CH. O espectro mostrou também, uma banda em 1584  $\text{cm}^{-1}$  que é atribuída à vibração assimétrica do grupo COO-. Em 1416  $\text{cm}^{-1}$  e 1306  $\text{cm}^{-1}$ , as bandas com picos intensos referem-se à vibração de dobramento dos grupos CH<sub>2</sub> e OH, respectivamente.

O mesocarpo de babaçu é rico em amido, por isso o espectro de IR apresenta absorções predominantemente referente a esse biopolímero. Observa-se uma banda intensa em  $3276\text{ cm}^{-1}$  devido ao estiramento do grupo OH (**Figura 2c**). Em  $2924\text{ cm}^{-1}$  observa-se uma banda que é atribuída ao estiramento do grupo C-H. Também, o espectro mostrou uma banda na região de  $1638\text{ cm}^{-1}$  que indica a presença de água ligada a estrutura do polímero, e o estiramento do grupo C-O-C pode ser observado na região de  $1148\text{ cm}^{-1}$ . Esses resultados corroboram com os resultados observados para o amido de mandioca (TONGDEESOONTORN et al., 2011a).

Os espectros FTIR (**Figura 2d-f**) dos filmes mostraram-se semelhantes entre si. No entanto, os picos de absorção na região de  $1600\text{ cm}^{-1}$  tiveram deslocamentos e alargamentos devido a incorporação do ácido tânico na matriz polimérica. Outra evidência da incorporação do ácido tânico é observada em  $1205\text{ cm}^{-1}$ , pico correspondente ao grupo éster do tanino. As bandas características do ácido tânico foram suprimidas, o que representa uma prova de que o ácido tânico foi incorporado na matriz polimérica (AELENEI et al., 2009; RIVERO; GARCÍA; PINOTTI, 2010). Nos filmes foram observadas bandas características de ligações C-O-O e C-O na região de  $1645\text{ cm}^{-1}$  e  $1205\text{ cm}^{-1}$  sugerindo a presença de interações químicas fortes entre os compostos. Os picos que aparecem na região de  $2931$  e  $2883\text{ cm}^{-1}$  correspondem a estiramentos de  $-\text{CH}_3$  e  $-\text{CH}_2$  presentes na estrutura do amido do mesocarpo de babaçu e CMC.

### 3.2. Grau de intumescimento

O grau de intumescimento dos filmes é mostrado na **Figura 3**. O filme CMC apresentou nos primeiros 30 min uma taxa de intumescimento de 463,41% e atingiu 1086,62% em 6 horas (360 min) de experimento. O alto índice de intumescimento provocou uma desestruturação da matriz, com formação de um gel. Isto impediu o prosseguimento do teste, inviabilizando sua mensuração como pode ser visto na **Figura 3**.

**Figura 3.** Grau de intumescimento dos filmes.

Fonte: Autoria Própria.

Os filmes de CMC puro foram quase totalmente dissolvidos em água porque os grupos hidrofílicos do CMC podem formar ligação de hidrogênio com água. Em um estudo anterior, o filme CMC-gelatina e filme de CMC puro apresentaram índice de intumescimento semelhantes, 77,1% e 78,2%, respectivamente. No entanto, após fotorreticulação, apresentaram uma diminuição notável no índice de intumescimento par 57,1% (SHAHBAZI et al., 2016). Em pH levemente alcalino (pH 7,4), os grupos carboxílicos das cadeias de CMC tornaram-se ionizados, levando ao intumescimento de hidrogel em alto grau devido a repulsão eletrostática entre esses grupos carregados e ao aumento da pressão osmótica (KIM; PEPPAS, 2002).

O filme MB apresentou taxa de intumescimento que variou entre 50,56 a 57,36%, permanecendo praticamente constante durante o intervalo de tempo pré-estabelecido. Isto pode ser justificado pela a presença de fibras, proteínas e lipídios na farinha de mesocarpo de babaçu que pode ter atuado como reforço para a matriz polimérica. O filme MB-CMC apresentou características intermediárias entre o filme MB e o filme CMC. Após o tempo de 30 min de teste, o filme apresentou índice de intumescimento de 289,85%. Essa taxa foi mantida ligeiramente crescente até atingir

o tempo de 24 h (1440 min), no qual o índice de intumescimento foi 449,15%. Os filmes MB e MB-CMC mantiveram suas estruturas físicas iniciais.

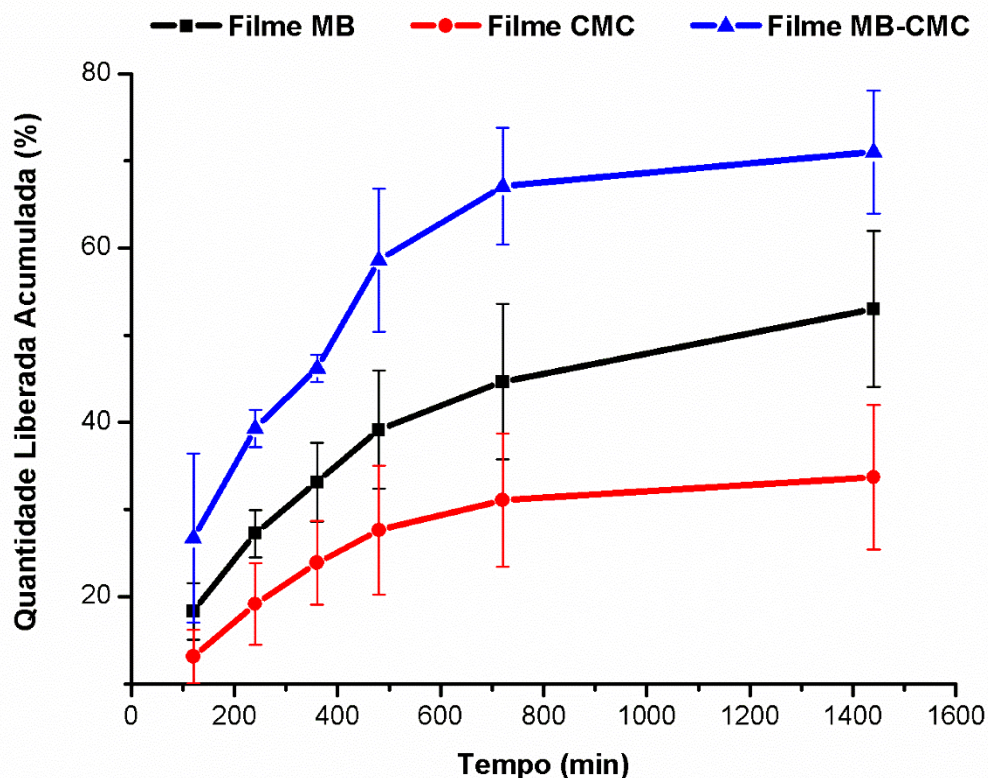
### 3.3. Cinética de Liberação

O perfil de liberação do ácido tânico nos filmes é mostrado na **Figura 4**. Observa-se um perfil de liberação de AT semelhante para todos os filmes, com um estágio inicial de liberação mais rápida (0-12 h) e um estágio de liberação mais prolongada (12-24 h). Porém, os filmes apresentaram quantidades diferentes de AT liberado nos intervalos de tempo em estudo. O filme MB-CMC nas primeiras duas horas liberou 26,71% de ácido tânico incorporado na sua matriz, enquanto o filme MB e o filme CMC apresentaram taxas de 18,34% e 13,13%, respectivamente. Ao final do tempo de 24 h, o filme MB-CMC liberou 71,01% do ativo, e o filme MB e o filme CMC apresentaram taxa de liberação de 53,03 e 33,72%, respectivamente.

Estudos reportaram que filmes de amido liberaram cerca de 40% de ácido tânico com uma taxa relativamente rápida nas primeiras 2 horas de experimento. No entanto, os 60% de ácido tânico remanescentes foram liberados lentamente durante o período de 22 horas. Isto aconteceu porque o ácido tânico impregnado na superfície do filme de amido proporcionou uma liberação inicial mais rápida. Todavia, o ácido tânico distribuído no interior da matriz foi liberado mais lentamente (PYLA et al., 2010). Os mesmos autores consideraram que os filmes de amido apresentaram uma cinética de liberação relativamente rápida e sugeriram a obtenção de filmes a partir da mistura do amido com outros polímeros, a fim de diminuir a taxa de liberação do ácido tânico antes da aplicação prática do filme como embalagens bioativas.

Nos estudos realizados por Waiprib e colaboradores (2017), filmes de amido gelatinizado associado ao látex de borracha natural demonstraram uma liberação contínua de lidocaína até 90% em 12 h. O perfil de liberação de lidocaína foi considerada uma liberação lenta e contínua da droga. Neste trabalho, o filme MB-CMC apresentou um perfil de liberação com taxa de liberação do AT prolongada em 24 h. O grau de intumescimento afetou a liberação do agente ativo como observado na **Figura 3**, indicando a compatibilidade da mistura entre o mesocarpo de babaçu e carboximetilcelulose na obtenção de filmes para sistema de liberação de drogas.

**Figura 4.** Perfil de liberação do ácido tânico em filmes a base de MB e CMC durante cinética de liberação *in vitro* de 24 horas.



Fonte: Autoria Própria.

Aplicados os três modelos cinéticos (**Tabela 1**) para determinação da equação da reta de regressão linear ( $y = ax + b$ ), o modelo que apresentou maior valor de correlação linear  $r$  (mais próximo de 1) foi escolhido como modelo cinético do estudo. A liberação de AT presente no filme CMC seguiu o modelo cinético de Higuchi, porque os valores do coeficiente de correlação neste modelo foram os maiores obtidos dentre aqueles decorrentes da aplicação dos três modelos cinéticos (**Tabela 1**). Segundo este modelo, foi verificado que a concentração de AT liberado aumentava com a raiz quadrada do tempo, em que o processo de liberação depende das características da formulação. A viscosidade é considerada a característica da formulação que influencia diretamente na capacidade de liberação de AT do filme, onde quanto maior for à viscosidade, maior é o tempo de liberação desta formulação. Esses resultados corroboram com os altos valores de grau de intumescimento relatados anteriormente.



As matrizes hidrofílicas quando são empregadas como sistema de liberação de drogas, a entrada de água no polímero é seguida de intumescimento e geleificação, e a droga deve difundir-se através do gel viscoso (LOPES; LOBO; COSTA, 2005). Esse processo é obviamente mais vagaroso do que a difusão simplesmente através de um solvente, isto pode explicar a pequena taxa de liberação de ácido tânico pelo filme CMC. A presença de outros constituintes (fibras, proteínas, lipídeos), além de amido, na farinha de mesocarpo de babaçu favoreceu a formação de um filme mais rígido (Filme MB), atuando como reforço na matriz polimérica.

**Tabela1.** Parâmetros cinéticos da liberação de AT dos filmes MB, CMC e mistura MB-CMC para diferentes modelos em condições ótimas (pH 7,4, 37 °C).

Filmes	Zero ordem		Higuchi		Korsmeyer-Peppas		
MB	r = 0,987	J=2,75	r = 0,987	J=2,23	r = 0,995	J=112,92	n=1,4
CMC	r = 0,937	J=0,67	r = 0,995	J=110,86	r = 0,937	J=645,61	n=0,5
MB-CMC	r= 0,882	J=0,60	r= 0,909	J=100,32	r= 0,998	J=7,98	n=1,1

r= coeficiente de correlação; J= Fluxo (mg/cm<sup>2</sup>/min); n= coeficiente de difusão

Os filmes MB e MB-CMC se adequaram ao modelo cinético *Korsmeyer-Peppas*. No modelo de *Korsmeyer-Peppas*, os mecanismos de liberação são caracterizados usando o expoente de liberação (n), que indica se o mecanismo de liberação é a difusão de fickiana, o transporte de caso II ou o transporte anômalo. No presente estudo, os filmes MB e MB-CMC apresentaram n maior que 1, indicando um transporte de caso II, onde a liberação é controlada pelo relaxamento das cadeias poliméricas. No caso do filme CMC, o valor encontrado experimentalmente para n demonstrou valor=0,5, indicativo de que o principal mecanismo de liberação foi difusão fickiana, onde apresenta uma liberação por difusão (PEPPAS, 1985). No entanto, o modelo que teve maior adequação na liberação de AT no filme CMC foi o modelo de Higuchi, essa relação pode ser usada para descrever a liberação do fármaco a partir de vários tipos de formas farmacêuticas de liberação modificada, como no caso de alguns sistemas transdérmicos e matriz com drogas solúveis em água (COSTA; SOUSA LOBO, 2001).

O valor de fluxo ( $J$ ) corresponde ao valor de inclinação ( $a$ ) da equação da reta de regressão linear para cada formulação no *steady-state*. A determinação do fluxo de liberação dos fármacos demonstrou que no filme MB o AT era liberado no meio receptor em uma quantidade quatro vezes maior que nos outros filmes por minuto.

Athira & Jyothi (2015) não mencionaram o valor de fluxo para os filmes de amido-PVA. Porém, descreveram que a taxa de liberação de curcumina foi de 14,9% na primeira hora e 50,13% após 10 h, e a cinética de liberação foi ajustada a diferentes modelos cinéticos, sendo que o modelo de *Higuchi* foi o mais adequado ( $r^2 = 0,99$ ). Para os estudos de Nair & Jyothi (2013), os filmes de amido e goma *Konjac glucomannan* como matriz de liberação da droga teofilina, os resultados indicaram valores de  $n$  entre 0,45 e 0,89. O mecanismo que levou à liberação do fármaco dos filmes foi o transporte anômalo com cinética não-fickiana correspondente à difusão da droga na matriz hidratada e relaxamento polimérico. Os filmes da mistura de amido e goma *Konjac glucomannan* mostraram uma liberação de teofilina mais sustentada e estável, mesmo após armazenamento por vários meses

### 3.4. Bioatividade *in vitro*

#### 3.4.1. Atividade sequestradora de radicais DPPH<sup>•</sup> e ABTS<sup>•+</sup>

O percentual de inibição do radical DPPH<sup>•</sup> das amostras de filmes variaram de 79,07±1,71% a 82,17±1,94%, e não apresentaram diferenças significativas ( $p < 0,05$ ) do percentual de inibição do ácido tânico puro (**Tabela 2**). Para atividade de sequestro de radicais ABTS<sup>•+</sup>, os resultados indicaram diferenças estatísticas entre o ácido tânico puro e os filmes MB e CMC, com percentual de inibição de 89,77±2,74%, 82,37±0,59% e 82,20±0,30%, respectivamente. Porém, o filme MB-CMC liberou mais facilmente o ativo não havendo diferença significativa com o composto isolado. O uso de filmes com atividade antioxidante pode ser interessante tanto no setor alimentício (embalagem ativa) como no setor farmacêutico (curativo).

Zhou et al. (2016) evidenciaram a atividade de sequestro contra os radicais DPPH<sup>•</sup> e ABTS<sup>•+</sup> em filmes de nanofibras de celulose e poli(etileno glicol) com ácido tânico incorporado, sugerindo que sistemas iguais ao proposto por eles poderiam ser utilizados como matriz para incorporação de outros compostos fenólicos com

características antioxidantes. Isto porque os fenóis naturais já são bem conhecidos como agentes sequestrantes de radicais livres que podem capturar e diminuir a quantidade de moléculas instáveis, desempenhando um papel importante como curativo, aumentando a reparação e cicatrização de queimaduras e feridas (SAHINER et al., 2016a).

**Tabela 2.** Percentual de inibição dos radicais DPPH<sup>\*</sup> e ABTS<sup>\*\*</sup> e halo de inibição bacteriano dos filmes.

Amostras	(% Inibição)		Halo de inibição (mm)	
	DPPH <sup>*</sup>	ABTS <sup>**</sup>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
Ácido Tânico	81,23 ± 1,17 <sup>a</sup>	89,77 ± 2,74 <sup>b</sup>	10,0 ± 1,00 <sup>a</sup>	10,7 ± 1,53 <sup>a</sup>
<sup>1</sup> Filme MB	82,17 ± 1,94 <sup>a</sup>	82,37 ± 0,59 <sup>a</sup>	7,0 ± 1,00 <sup>b</sup>	6,0
<sup>2</sup> Filme CMC	79,37 ± 2,44 <sup>a</sup>	82,20 ± 0,30 <sup>a</sup>	7,0	7,0
<sup>3</sup> Filme MB-CMC	79,07 ± 1,71 <sup>a</sup>	88,90 ± 1,05 <sup>b</sup>	6,0	6,0

<sup>a</sup>, <sup>b</sup>: Diferentes letras na mesma coluna indicam diferença significativa entre as amostras, como revelado pelo teste de Tukey, p <0,05.

### 3.4.2. Avaliação da atividade antibacteriana

Os resultados dos ensaios para avaliação da atividade antibacteriana do ácido tânico e dos filmes contendo ácido tânico podem ser observados na **Tabela 2**. Um estudo prévio estabeleceu os seguintes parâmetros para avaliação da atividade antibacteriana pelo método de difusão: inativo (halo de inibição < 9 mm), parcialmente ativo (halo de inibição de 9 – 12 mm), ativo (halo de inibição de 12 – 18 mm) e muito ativo (halo de inibição > 18 mm)(RIOS; RECIO; VILLAR, 1988). Levando-se em consideração estes critérios, pode-se verificar que o ácido tânico em solução foi parcialmente ativo contra as espécies bacterianas testadas, enquanto que as matrizes poliméricas contendo ácido tânico foram inativas contra ambas as espécies.

Uma fraca atividade antibacteriana do ácido tânico (concentração inibitória mínima de 512 a 1024 µg/mL) contra cepas de *S. aureus* já tinha sido evidenciada em estudos anteriores (TINTINO et al., 2016, 2017). No entanto, estes estudos também verificaram que apesar da sua fraca atividade antimicrobiana intrínseca, o ácido tânico foi capaz de potencializar a atividade da norfloxacina (TINTINO et al., 2016), bem como da tetraciclina e da eritromicina (TINTINO et al., 2017) contra

cepas de *S. aureus* resistentes à estes antibióticos devido à superprodução de bombas de efluxo. Portanto, mesmo não tendo apresentado uma atividade antibacteriana satisfatória, os filmes obtidos no presente estudo poderiam ser utilizados em associação com antibióticos de uso tradicional no tratamento de infecções causadas por cepas de *S. aureus* resistentes (SAGBAS; AKTAS; SAHINER, 2015).

Os resultados dos ensaios de liberação mostraram que a matriz obtida da mistura entre MB e CMC exibiu uma melhor cinética de liberação do composto ativo, liberando 70 % de ácido tânico após 24 horas. É possível que a ausência de atividade verificada para os filmes testados esteja relacionada com uma menor velocidade de difusão do ácido tânico para o meio de cultura, resultando em concentrações insuficientes para inibir o crescimento bacteriano. Estes resultados não inviabilizam o uso destes filmes como agente terapêutico ou profilático, sendo necessário, no entanto, a confirmação da sua eficácia através de estudos *in vivo*.

Também não podemos descartar uma possível utilização destes biofilmes no controle de microrganismos em outras áreas tecnológicas, tais como na indústria de alimentícia, visando à preservação de alimentos. De fato, a atividade antimicrobiana de biofilmes contendo ácido tânico com e sem tratamento térmico têm sido investigadas, e os resultados têm mostrado um aumento na atividade antimicrobiana após tratamento térmico, indicando que tais biofilmes poderiam ser utilizados para fins de conservação de alimentos industrializados (KIM; SILVA; JUNG, 2011).

### **3.4. Ensaios de citotoxicidade *in vitro***

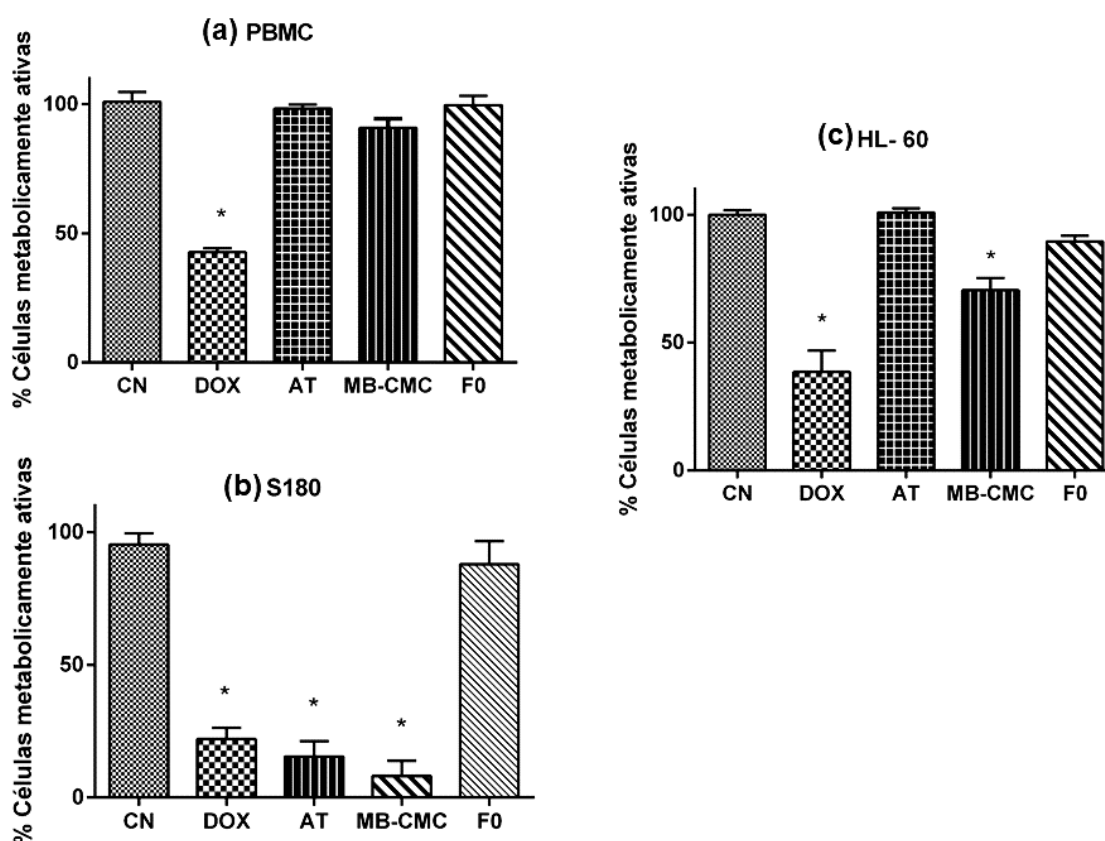
O filme MB-CMC mostrou-se melhor matriz polimérica de liberação de ácido tânico conforme os resultados de compatibilidade entre MB e CMC vistos nas análises por FTIR e grau de intumescimento, e ensaios de cinética de liberação e bioatividade *in vitro*. Sendo assim, somente o filme MB-CMC com e sem ativo foram considerados nos ensaios de citotoxicidade *in vitro*.

#### **3.4.1. Avaliação da citotoxicidade sobre células normais e tumorais**

O perfil de causar citotoxicidade (**Figura 5**) em células normais (PBMC) e tumorais (S180 e HL-60) por ensaios MTT, após 72 h de exposição com as amostras

testes na concentração de  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ , demonstrou que o ácido tânico puro (AT) e incorporado no filme MB-CMC e o filme sem ativo (F0) não causaram redução significativa ( $p < 0,05$ ) de células metabolicamente ativas de PBMC ( $98,30 \pm 2,58\%$ ,  $90,80 \pm 6,08\%$  e  $99,61 \pm 6,16$ , respectivamente) em comparação ao controle negativo ( $100,85 \pm 6,53\%$ ). Enquanto, o controle positivo representado pelo quimioterápico doxorrubicina causou redução de  $57,34 \pm 2,74\%$  das células metabolicamente ativas.

**Figura 5.** Percentual de células metabolicamente ativas de PBMC (a), da linhagem S180 (b) e linhagem HL-60 (c), após 72 h de exposição com as amostras testes na concentração de  $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$ . Resultados expressos na forma de percentual, seguido de análise de variância (ANOVA), Newman Keuls (\*  $p < 0,05$ ).



\*CN = Controle Negativo; DOX = Doxorrubicina; AT = Ácido Tânico puro; MB-CMC = filme MB-CMC com AT incorporado; F0 = Filme sem ativo.

Para as células tumorais S180 (**Figura 5b**), a análise da viabilidade celular mostrou efeito citotóxico significativo com redução de  $84,53 \pm 9,99\%$  e  $91,86 \pm$

9,97% de células viáveis provocado pelo ácido tânico puro e o filme MB-CMC, não apresentando diferença significativa ( $p < 0,05$ ) com o quimioterápico doxorrubicina ( $77,93 \pm 7,26\%$ ). O filme sem ativo (F0) não demonstrou efeito citotóxico significativo contra a linhagem S180. O ácido tânico puro e filme sem ativo não apresentaram redução significativa de células viáveis de HL-60 em relação ao controle negativo (DMSO puro). No entanto, o ácido tânico incorporado no filme MB-CMC demonstrou redução de  $29,59 \pm 8,39\%$  das células metabolicamente ativas. O quimioterápico doxorrubicina reduziu para  $38,56 \pm 14,34\%$  de células viáveis HL-60.

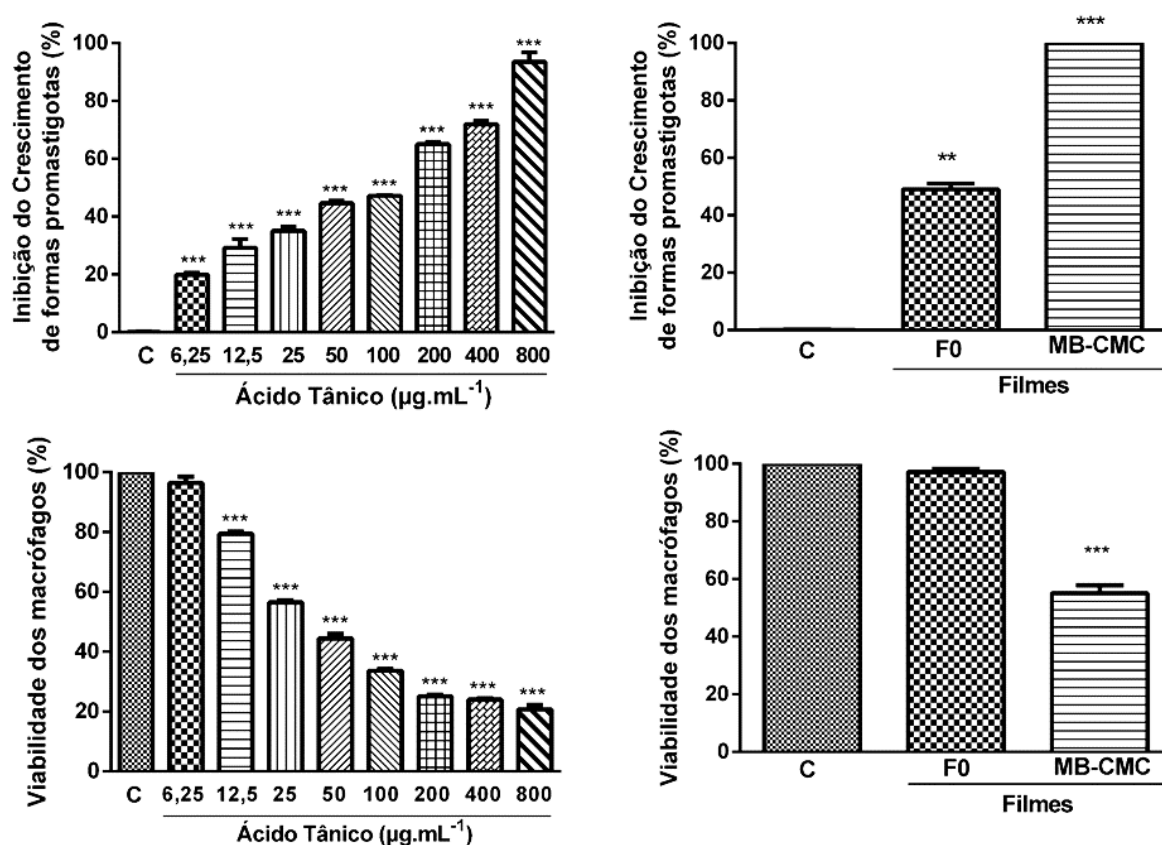
Com base nos resultados, observa-se que o filme MB-CMC incorporado com ácido tânico tem sua atividade potencializada contra as linhagens tumorais (S180 e HL-60) quando comparados com o AT puro e filme sem ativo (F0). Esta questão requer estudos mais profundos na elucidação do mecanismo de interação entre o agente ativo e a matriz polimérica. Sabe-se que o ácido tânico apresenta atividade anticâncer e estudos realizados por Sahiner e colaboradores (2015) demonstraram que o efeito citotóxico das partículas de ácido tânico reticulado e partículas de AT sem modificação foi de 36,5% e 66% de viabilidade celular contra células cancerosas A549 e de 88% e 54,4% de viabilidade celular contra células de fibroblastos L929, respectivamente, na concentração de  $75 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ . As particuladas de AT reticuladas foram tão eficazes quanto a cisplatina (um fármaco contra o câncer) demonstrando a mesma toxicidade contra as células cancerosas A549 em concentrações acima de  $37,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ .

#### **3.4.2. Avaliação da citotoxicidade dos filmes sobre formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) major* e sobre macrófagos murinos**

A **Figura 6** mostra o efeito inibitório de crescimento das formas promastigotas de *Leishmania major* para ácido tânico puro e o filme MB-CMC com AT incorporado. O ácido tânico apresentou  $\text{IC}_{50}$   $65,685 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , variando um percentual inibitório de 19,87% ( $6,25 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) a 93,5% ( $800 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), sugerindo efeito tóxico ao crescimento das formas promastigotas de *Leishmania major*. O filme contendo ácido tânico incorporado inibiu 100% o crescimento das formas promastigotas. O ácido tânico foi adicionado à formulação do filme na concentração de  $5 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ , e houve uma liberação efetiva desse ativo confirmada pelo efeito antileishmania. O filme MB-CMC sem ativo apresentou inibição de 49,0%, resultado esse que requer

investigação mais aprofundada sobre o mecanismo de ação dessa matriz polimérica. Pois, a presença de glucana na farinha do mesocarpo de babaçu foi considerada responsável por atividades biológicas tais como anti-inflamatória e imunomodulatória em estudos anteriores (SILVA; PARENTE, 2001).

**Figura 6.** Percentual de inibição de crescimento das formas promastigotas de *Leishmania major* e viabilidade celular de macrófagos sobre efeitos de concentrações de ácido tânico e filmes.



Fonte: Autoria Própria.

O ácido tânico apresentou concentração citotóxica média ( $CC_{50}$ ) contra macrófagos igual a  $61,812 \mu\text{g.mL}^{-1}$  com percentual variando de 96,41% ( $6,25 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) a 20,72% ( $800 \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) (**Figura 6**), com índice de seletividade de 0,94. O índice de seletividade avalia a segurança dos produtos no tratamento contra leishmaniose. Isto demonstra que o ácido tânico apresenta maior seletividade a macrófagos que as

formas promastigotas. O filme com ácido tânico incorporado apresentou percentual de viabilidade dos macrófagos de 55,05% e filme sem ativo 97,13%. A concentração do agente ativo no filme é 6,25 vezes maior em relação a maior concentração das soluções testadas de ácido tânico ( $800 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ). Assim, pode-se inferir que o efeito citotóxico do filme MB-CMC sobre a viabilidade dos macrófagos é menor e por isso mais indicados para uso biomédico do que as soluções de ácido tânico puro.

Os galotaninos pentagalactose, ácido tânico, e a maioria dos compostos pertencentes ao grupo dos dihidroelagitaninos apresentaram efeitos leishmanicidas. Essa atividade foi atribuída ao número de grupos galactose para os galotaninos e derivados do ácido chiquímico, enquanto para os elagitaninos era atribuído a presença do grupo hexa-hidroxidifenóla-D-glicose (KIDERLEN, 2005). Ainda com relação ao estudo de Kiderlen (2005), o autor determinou a citotoxicidade elevada do ácido tânico para células RAW 264,7 ( $\text{EC}_{50} 0,8\mu\text{M}$ ), considerando-o candidato menos adequado como agente leishmanicida. Drogas utilizadas para tratamento de leishmaniose cutânea são geralmente tóxicas, ineficazes para alguns parasitas isolados, e dispendioso. Assim, a importância de investigar novas drogas ou diminuir a toxicidade utilizando sistemas de liberação controlada se torna necessária.

Neste sentido, estudos avaliaram a eficácia de filmes de nanoquitosana e sua combinação com glucantime no tratamento da leishmaniose causada por *Leishmania major*. Os resultados demonstraram aumento da taxa de contração da ferida, reepitelização e formação de tecido cicatricial com significativa redução do tamanho da lesão e carga parasitária (BAHRAMI et al., 2015). Outro estudo utilizando filmes (etilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose) com incorporação de paromomicina (15%) e gentamicina (0,5%) foi avaliado seu efeito antileishmania e liberação dos ativos. Os filmes liberaram as drogas efetivamente com inibição de crescimento das formas promastigotas em 98%, e em testes in vivo foi capaz de reduzir o tamanho da lesão e induziu a cura total em 50% dos camundongos, observado durante o período de 20 semanas do estudo (TOLOUEI et al., 2011).

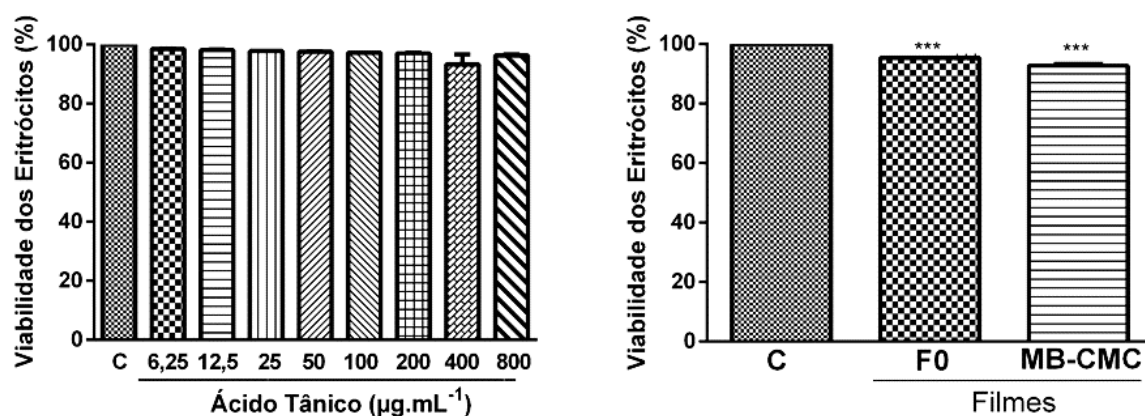
### 3.4.3. Atividade Hemolítica

Todas as concentrações hemolíticas ( $\text{CH}_{50}$ ) de ácido tânico testadas foram acima de  $800 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  (**Figura 7**). Os resultados sugerem que a lise ou ruptura das membranas das hemácias que permite a liberação da hemoglobina para o plasma,



tendo como consequência a hemoglobinemia, pode ocorrer em concentrações superiores a  $800 \mu\text{g.mL}^{-1}$ . Desta forma, os resultados confirmam baixa toxicidade das amostras para membrana de eritrócito nos modelos utilizados.

**Figura 7.** Viabilidade celular de eritrócitos sobre efeitos de concentrações de ácido tânico e filmes.



Fonte: Autoria Própria.

#### 4. Conclusão

O presente estudo representa uma evidencia de uso da farinha de mesocarpo de babaçu despigmentada com boa compatibilidade em mistura com carboximetilcelulose para obtenção de filmes. A incorporação de AT nos filmes resultou em efeito sinérgico. Estes filmes funcionaram como plataforma de liberação do ácido tânico, exibindo propriedades antioxidante e baixa citotoxicidade para células normais. No entanto, mostrou efeitos tóxicos para células de linhagens tumorais, especialmente contra a linhagem S180, e também inibiu o crescimento de formas promastigotas de *Leishmania major*. O desempenho dos filmes e o comportamento da droga liberada foram melhorados, indicando que o filme MB-CMC pode ser um candidato promissor para sistemas de liberação de droga.

## Referências

- AELENEI, N. et al. Tannic acid incorporation in chitosan-based microparticles and in vitro controlled release. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 20, n. 5, p. 1095–1102, 2009.
- ATHIRA, G. K.; JYOTHI, A. N. Cassava starch-poly(vinyl alcohol) nanocomposites for the controlled delivery of curcumin in cancer prevention and treatment. **Starch - Stärke**, v. 67, n. 5–6, p. 549–558, 1 maio 2015.
- AYORINDE, J. O.; ODENIYI, M. A.; BALOGUN-AGBAJE, O. Formulation and Evaluation of Oral Dissolving Films of Amlodipine Besylate Using Blends of Starches With Hydroxypropyl Methyl Cellulose. **Polim. Med**, v. 46, n. 1, p. 45–51, 2016.
- BAHRAMI, S. et al. Potential application of nanochitosan film as a therapeutic agent against cutaneous leishmaniasis caused by *L. major*. **Parasitology Research**, v. 114, n. 12, p. 4617–4624, 8 dez. 2015.
- BIRCK, C. et al. Antimicrobial citric acid/poly(vinyl alcohol) crosslinked films: Effect of cyclodextrin and sodium benzoate on the antimicrobial activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 68, p. 27–35, 2016.
- CARNEIRO, S. M. P. et al. The cytotoxic and antileishmanial activity of extracts and fractions of leaves and fruits of *Azadirachta indica* (A Juss.). **Biological research**, v. 45, n. 2, p. 111–6, jan. 2012.
- CASAS, M. et al. Synthesis and characterization of new copolymers of ethyl methacrylate grafted on tapioca starch as novel excipients for direct compression matrix tablets. **European Polymer Journal**, v. 45, n. 6, p. 1765–1776, jun. 2009.
- COSTA, P.; SOUSA LOBO, J. M. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 2, p. 123–133, maio 2001.
- DE MEDEIROS, M. DAS G. F. et al. In vitro antileishmanial activity and cytotoxicity of essential oil from *Lippia sidoides* Cham. **Parasitology International**, v. 60, n. 3, p. 237–241, 2011.
- FIGUEIREDO, K. A. et al. Phenobarbital loaded microemulsion: development, kinetic release and quality control. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 2, p. 251–264, jun. 2016.
- GÜLÇİN, İ. et al. Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 43–53, 2010.
- HUO, W. et al. Preparation of a novel chitosan-microcapsules/starch blend film and the study of its drug-release mechanism. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 87, p. 114–122, jun. 2016.
- KIDERLEN, A. F. Antileishmanial activity and immune modulatory effects of tannins and related compounds on *Leishmania* parasitised RAW 264.7 cells.

**Phytochemistry**, v. 66, n. 17, p. 2056–2071, 2005.

KIM, B.; PEPPAS, N. A. Complexation phenomena in pH-responsive copolymer networks with pendent saccharides. **Macromolecules**, v. 35, n. 25, p. 9545–9550, 2002.

KIM, T. J. et al. Enhanced antioxidant capacity and antimicrobial activity of tannic acid by thermal processing. **Food Chemistry**, v. 118, n. 3, p. 740–746, 2010.

KIM, T. J.; SILVA, J. L.; JUNG, Y. S. Enhanced functional properties of tannic acid after thermal hydrolysis. **Food Chemistry**, v. 126, n. 1, p. 116–120, 2011.

LEAL, A. DE S. et al. Incorporation of tannic acid in formulations for topical use in wound healing: A technological prospecting. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 9, n. 26, p. 662–674, 2015.

LIU, R. et al. Synthesis and application of novel UV-curable hyperbranched methacrylates from renewable natural tannic acid. **Progress in Organic Coatings**, v. 77, n. 1, p. 30–37, 2014.

LÖFGREN, S. E. et al. Trypanocidal and leishmanicidal activities of different antimicrobial peptides (AMPs) isolated from aquatic animals. **Experimental Parasitology**, v. 118, n. 2, p. 197–202, 2008.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, jun. 2005.

LYRA, M. A. DE et al. Sistemas Matriciais Hidrofílicos e Mucoadesivos para Liberação Controlada de Fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy Am. J. Pharm**, v. 26, n. 5, p. 784–93, 2007.

MANIGLIA, B. C. et al. Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. **Food Hydrocolloids**, v. 70, p. 383–391, 2017.

MANIGLIA, B. C.; TAPIA-BLÁCIDO, D. R. Isolation and characterization of starch from babassu mesocarp. **Food Hydrocolloids**, v. 55, p. 47–55, 2016.

MARTINS, J. T.; CERQUEIRA, M. A.; VICENTE, A. A. Influence of  $\alpha$ -tocopherol on physicochemical properties of chitosan-based films. **Food Hydrocolloids**, v. 27, n. 1, p. 220–227, 2012.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J Immunol Methods**, v. 65, n. (1-2), p. 55–63, 1983.

NAIR, S. B.; JYOTHI, A. N. Cassava starch-konjac glucomannan biodegradable blend films: In vitro study as a matrix for controlled drug delivery. **Starch - Stärke**, v. 65, n. 3–4, p. 273–284, 1 mar. 2013.

ONOFRE, F.; WANG, Y.-J.; MAUROMOUSTAKOS, A. Effects of structure and modification on sustained release properties of starches. **Carbohydrate Polymers**,

v. 76, n. 4, p. 541–547, maio 2009.

PAVLAK, M. C. D. M. et al. Aproveitamento da farinha do mesocarpo do babaçu (*Orbignya martiana*) para obtenção de etanol. **Evidência**, v. 7, n. 1, p. 7–24, 2007.

PEPPAS, N. A. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. **Pharmaceutica acta Helvetiae**, v. 60, n. 4, p. 110–1, 1985.

PYLA, R. et al. Enhanced antimicrobial activity of starch-based film impregnated with thermally processed tannic acid, a strong antioxidant. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137, n. 2, p. 154–160, 2010.

RIOS, J. L.; RECIO, M. C.; VILLAR, A. Screening methods for natural products with antimicrobial activity: A review of the literature. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 23, n. 2–3, p. 127–149, 1 jul. 1988.

RIVERO, S.; GARCÍA, M. A.; PINOTTI, A. Crosslinking capacity of tannic acid in plasticized chitosan films. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 2, p. 270–276, 2010.

SAGBAS, S.; AKTAS, N.; SAHINER, N. Modified biofunctional p(tannic acid) microgels and their antimicrobial activity. **Applied Surface Science**, v. 354, p. 306–313, nov. 2015.

SAHINER, N. et al. Biocompatible and biodegradable poly(Tannic Acid) hydrogel with antimicrobial and antioxidant properties. **International journal of biological macromolecules**, v. 82, p. 150–9, jan. 2016.

SAHINER, N.; SAGBAS, S.; AKTAS, N. Single step natural poly(tannic acid) particle preparation as multitasking biomaterial. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, v. 49, p. 824–34, abr. 2015.

SCALBERT, A. Antimicrobial properties of tannins. **Phytochemistry**, v. 30, n. 12, p. 3875–3883, 1991.

SHAHBAZI, M. et al. Carboxymethyl cellulose film modification through surface photo-crosslinking and chemical crosslinking for food packaging applications. **Food Hydrocolloids**, v. 61, p. 378–389, dez. 2016.

SILVA, B. P. DA; PARENTE, J. P. An anti-inflammatory and immunomodulatory polysaccharide from *Orbignya phalerata*. **Fitoterapia**, v. 72, n. 8, p. 887–893, 2001.

SOUZA, L. K. et al. Ureasil–polyether hybrid film-forming materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 156–161, jan. 2013.

TINTINO, S. R. et al. Evaluation of the tannic acid inhibitory effect against the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus*. **Microbial Pathogenesis**, v. 97, p. 9–13, 2016.

TINTINO, S. R. et al. Tannic acid affects the phenotype of *Staphylococcus aureus* resistant to tetracycline and erythromycin by inhibition of efflux pumps. **Bioorganic Chemistry**, v. 74, n. August, p. 197–200, 2017.

TOLOUEI, S. et al. Leishmanicidal Activity of Films Containing Paromomycin and Gentamicin Sulfate both In Vitro and In Vivo. **Iranian journal of parasitology**, v. 6, n. 3, p. 60–5, ago. 2011.

TONGDEESOONTORN, W. et al. Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 6, p. 1–8, 2011.

WAIPRIB, R. et al. Deproteinized natural rubber latex/gelatinized starch blended films as drug delivery carrier. **Monatshefte fur Chemie**, v. 148, n. 7, p. 1223–1228, 7 jul. 2017.

WANG, J.; SOMASUNDARAN, P. Adsorption and conformation of carboxymethyl cellulose at solid–liquid interfaces using spectroscopic, AFM and allied techniques. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 291, n. 1, p. 75–83, nov. 2005.

ZHOU, B. et al. Release properties of tannic acid from hydrogen bond driven antioxidative cellulose nanofibrous films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 91, p. 68–74, 2016.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve o objetivo de avaliar a farinha de mesocarpo de babaçu como alternativa de substituição do amido na elaboração de filmes. Os resultados obtidos nesta pesquisa possibilitaram as seguintes inferências:

- ✓ A farinha de mesocarpo de babaçu apresenta elevado teor de amido, portanto pode ser utilizado para elaboração de filmes poliméricos.
- ✓ A farinha de mesocarpo natural formou filmes bioativos, devido a sua constituição natural de compostos biologicamente ativos.
- ✓ O processo de branqueamento da farinha de mesocarpo foi efetivo com obtenção de uma farinha mais branca e formação de filmes mais claros.
- ✓ A farinha de mesocarpo pode ser utilizada na mistura com a carboximetilcelulose para obtenção de blendas poliméricas.
- ✓ Foi possível utilizar os filmes a base de mesocarpo como plataforma de incorporação e liberação do ácido tânico.
- ✓ Os filmes com ácido tânico incorporado apresentaram atividade antioxidante e antimicrobiana. Também, apresentaram efeitos citotóxicos com linhagens de células tumorais e formas promastigotas de *Leishmania major*.
- ✓ A farinha branqueada é um biomaterial formador de filmes sem efeitos tóxicos para as células normais nos modelos estudados.
- ✓ A farinha de mesocarpo de babaçu pode ser utilizada para obter vantagens tecnológicas e biofarmacêuticas.