



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ - *CAMPUS CASCAVEL*
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS E FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES ISOLADOS CONTENDO
BIOPOLÍMERO ARABINOGALACTANA EXTRAÍDO DAS FOLHAS DE *Pereskia
aculeata* Miller (ORA-PRO-NÓBIS)**

GUSTAVO COPPINI

CASCAVEL – PARANÁ

2021

GUSTAVO COPPINI

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES ISOLADOS CONTENDO
BIOPOLÍMERO ARABINOGALACTANA EXTRAÍDO DAS FOLHAS DE *Pereskia
aculeata* Miller (ORA-PRO-NÓBIS)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas (área de concentração – Ciências Farmacêuticas, linha de pesquisa – Fármacos e Medicamentos), da Universidade Estadual do Oeste do Paraná para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Élcio Jose Bunhak

CASCADEL – PARANÁ

2021

GUSTAVO COPPINI

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES ISOLADOS CONTENDO
BIOPOLÍMERO ARABINOGALACTANA EXTRAÍDO DAS FOLHAS DE *Pereskia
aculeata* Miller (ORA-PRO-NÓBIS)**

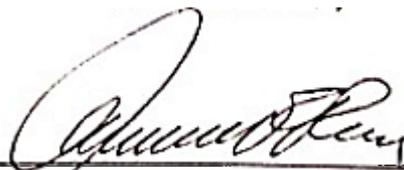
Dissertação apresentada ao Programa de PósGraduação *stricto sensu* em Ciências Farmacêuticas (área de concentração – Ciências Farmacêuticas, linha de pesquisa – Fármacos e Medicamentos), da Universidade Estadual do Oeste do Paraná para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Élcio Jose Bunhak

BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Élcio Jose Bunhak (Orientador)
Universidade Estadual do Oeste do Paraná



Prof. Dr. Mauricio Ferreira da Rosa
Universidade Estadual do Oeste do Paraná



Prof. Dr. Osvaldo Albuquerque Cavalcanti
Universidade Estadual de Maringá

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste.

Coppini, Gustavo
Produção e caracterização de filmes isolados contendo biopolímero arabinogalactana extraído das folhas de *Pereskia aculeata* Miller (Ora-Pro-Nóbis) / Gustavo Coppini; orientador Élcio Jose Bunhak. -- Cascavel, 2021.
94 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Cascavel) -- Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2021.

1. Polissacarídeos. 2. Tecnologia farmacêutica. 3. Liberação modificada. 4. Sistemas de liberação de fármacos. I. Bunhak, Élcio Jose, orient. II. Título.

BIOGRAFIA RESUMIDA

Gustavo Coppini, natural de Toledo, Paraná, Brasil, nascido em 28 de fevereiro de 1989. Possui graduação em Biomedicina pela Universidade Paranaense – UNIPAR, Campus de Cascavel, Paraná, formando-se no ano de 2011. Atualmente, é Pesquisador de Desenvolvimento Analítico no setor de “Pesquisa, Desenvolvimento & Inovação – Analítico” da Indústria Farmacêutica Prati-Donaduzzi Medicamentos, onde atua com desenvolvimento e validação de métodos analíticos físico-químicos e instrumentais (2009 – atual). É especialista em Acupuntura pelo Instituto Brasileiro de Terapias e Ensino (IBRATE). Ingressou no Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Farmacêuticas, pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, Campus de Cascavel, Paraná no ano de 2019, desenvolvendo projeto experimental de dissertação na linha de pesquisa de Fármacos e Medicamentos, orientado pelo Prof. Dr. Élcio José Bunhak.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que
ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê”
Arthur Schopenhauer*

Dedico esta pesquisa a todas as pessoas que me apoiaram durante esse processo. Dedico, especialmente, aos meus pais que sempre me incentivaram a estudar e seguir em frente. À minha família, por ser meu alicerce em todas as fases da minha vida. Aos meus amigos, por não me abandonarem durante essa jornada. Dedico esse título de mestre a todos vocês, com muito amor e com a certeza de que estarão presentes em todas as minhas próximas conquistas!

AGRADECIMENTOS

No primeiro espaço desta dissertação, gostaria de expressar o meu mais sincero agradecimento, a todos os que, pelo que fizeram e pelo que disseram, contribuíram decisivamente, para a sua construção.

À minha família, que sempre esteve ao meu lado, com carinho e paciência, em especial, aos meus pais, Oliva Gambim Coppini e Claudio Coppini, que foram a base de tudo, sempre me apoiando, contribuindo para que eu fosse perseverante nos meus objetivos e pudesse alcançá-los. Por terem sempre acreditado nos meus sonhos e objetivos. Agradeço pela formação, educação e pelos valores que me deram, os quais foram fundamentais para que eu chegasse até aqui hoje.

Ao meu professor, orientador deste trabalho, Doutor Élcio José Bunhak, pela oportunidade concedida, por acreditar que eu era capaz, mostrando-me o caminho da ciência, sendo exemplo de profissional e orientador. Agradeço pelo seu apoio, por acreditar no meu potencial, assim como por todos os ensinamentos proporcionados nesta etapa.

A todos os professores que, durante o período do mestrado, contribuíram para a minha formação. E, também, à Universidade Estadual do Oeste do Paraná e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PCF - UNIOESTE).

À Indústria Farmacêutica Prati Donaduzzi, pelo grande incentivo, por ter possibilitado o uso das dependências e dos equipamentos, bem como a doação de matéria-prima, o que foi de fundamental importância para a realização deste trabalho.

A todos os amigos, pelo imenso apoio durante toda essa etapa.

**PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES ISOLADOS CONTENDO
BIOPOLÍMERO ARABINOGALACTANA EXTRAÍDO DAS FOLHAS DE *Pereskia
aculeata* Miller (ORA-PRO-NÓBIS)**

RESUMO

Introdução: As formas farmacêuticas sólidas orais representam a categoria mais utilizada dentre todas as formas farmacêuticas, com destaque especial aos comprimidos, os quais podem ser classificados em comprimidos de liberação convencional e comprimidos de liberação modificada. As formas farmacêuticas de liberação modificada apresentam várias vantagens, como melhor adesão do paciente, melhor liberação/absorção do ativo e redução da flutuação plasmática do fármaco. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho consiste na produção de filmes isolados contendo o biopolímero arabinogalactana extraído das folhas de *Pereskia aculeata* Miller em conjunto com etilcelulose, com o intuito de verificar a capacidade formadora de filme que esse biopolímero apresenta, visando empregá-lo em formulações de liberação modificada. **Metodologia:** O biopolímero foi extraído das folhas de *Pereskia aculeata* Miller por meio de extração aquosa com precipitação etanólica. Os filmes foram produzidos pelo método de evaporação do solvente e avaliados quanto às características macroscópicas e morfológicas, transparência, perda de massa por dessecação, espectroscopia de infravermelho (FT-IR), termogravimetria (TGA), calorimetria diferencial de varredura (DSC), difração de raios-X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV), transmissão de vapor de água (TVA) e índice de intumescimento (I_i%). **Resultados:** Por meio das análises de FT-IR, DRX e análises térmicas, foi possível evidenciar que não houve incompatibilidade entre os componentes das formulações, além de uma melhora no perfil térmico das membranas. Por meio da difração de raios-X, foi constatada a característica amorfa das membranas constituídas com o polissacarídeo natural e o início de uma possível organização cristalina nas membranas contendo o polissacarídeo reticulado. Na avaliação de perda de massa, TVA e I_i%, foi observada uma alteração nos perfis de TVA e I_i% com o aumento da concentração de arabinogalactana. **Conclusões:** Os resultados evidenciaram que a adição de arabinogalactana resultou em um bom desempenho dos filmes nos testes de TVA e I_i%; somada a isso, a reticulação do polissacarídeo mostrou-se eficaz para reduzir a hidrossolubilidade do polissacarídeo, além de ter melhorado as características físicas das membranas. Desse modo, a adição de arabinogalactana junto à etilcelulose mostrou-se uma associação promissora na modulação da liberação de fármacos, visto que, por meio dessa associação, foi possível contornar a característica de insolubilidade da etilcelulose, bem como a característica de alta solubilidade da arabinogalactana, permitindo, assim, que a forma farmacêutica passe intacta pelo estômago e o fármaco possa ser liberado no intestino, por meio da adição do polissacarídeo.

Palavras-chave: polissacarídeos, tecnologia farmacêutica, polímero biodegradável, liberação modificada, sistemas de liberação de fármacos.

**PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF FILMS ISOLATED CONTAINING
BIOPOLYMER ARABINOGALACTAN EXTRACTED FROM LEAVES OF *Pereskia
aculeata* Miller (ORA-PRO-NOBIS)**

ABSTRACT

Introduction: Solid oral dosage forms represent the most used category among all the dosage forms, especially to tablets, which can be classified into conventional release tablets and modified release tablets. The latter have several advantages, such as a better adhesion of the patient, better release/absorption of the API and reduction of plasma fluctuation of the drug. **Objectives:** The objective of this work is the production of films, including the biopolymer arabinogalactan extracted from the leaves of *Pereskia aculeata* Miller together with ethylcellulose, in order to verify the film-forming capacity of this biopolymer, to use it in modified release formulations. **Methodology:** The biopolymer was extracted from the leaves of *Pereskia aculeata* Miller through aqueous extraction with an ethanolic form. The films were obtained by the solvent evaporation method and taken as to macroscopic and morphological characteristics, transparency, loss of mass on desiccation, infrared spectroscopy (FT-IR), thermogravimetry (TGA), differential image calorimetry (DSC), diffraction X-ray (DRX), scanning electron microscopy (SEM), water vapor transmission (TVA) and swelling index (li%). **Results:** Through FT-IR, DRX and thermal analysis, it was possible to show that there was no incompatibility between the compounds of the formulations, in addition to an improvement in the thermal profile of the membranes. Through the X-ray diffraction, an amorphous characteristic of the membranes constituted with the natural polysaccharide was found and the beginning of a possible crystalline organization in the membranes containing the reticular polysaccharide. In evaluating the loss of mass, TVA and li%, a change in the profiles of TVA and li% was observed with the increase in the concentration of arabinogalactan. **Conclusions:** Results showed that the addition of arabinogalactan resulted in a good performance of the films in TVA and li% tests, added to this, the polysaccharide crosslinking proved effective in reducing the hydro solubility of the polysaccharide in addition to have improved the physical characteristics of the membranes. Thus, the addition of arabinogalactan with ethyl cellulose proved to be a promising association in the modulation of drug release. Through this association, it was possible to circumvent the insolubility characteristics of ethyl cellulose, as well as the characteristic of high solubility of the arabinogalactan, thus allowing the dosage form to pass intact through the stomach and the drug can be released into the intestine, by the addition of the polysaccharide.

Keywords: polysaccharides, pharmaceutical technology, biodegradable polymer, modified release, drug release systems.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 OBJETIVOS	19
2.1. Objetivo Geral	19
2.2. Objetivos Específicos	19
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	20
3.1. Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos.....	20
3.2. Formas farmacêuticas de liberação modificada	20
3.3. Liberação colônica	23
3.4. Revestimentos.....	24
3.5. Polímeros	25
3.6. Biopolímeros	27
3.7. Etilcelulose	28
3.8. Arabinogalactanas.....	31
3.9. Ora-pro-nobis (<i>Pereskia aculeata</i> Miller).....	33
3.10. Reticulação.....	35
4 CAPÍTULO 1	37
DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS A PARTIR DO BIOPOLÍMERO ARABINOGALACTANA EXTRAÍDO DAS FOLHAS DE <i>Pereskia aculeata</i> Miller (ORA-PRO-NÓBIS) ASSOCIADO À ETILCELULOSE.....	37
1 INTRODUÇÃO	39
2 MATERIAIS E MÉTODOS.....	43
2.1. Materiais.....	43
2.2. Obtenção da matéria-prima.....	43
2.3. Obtenção do biopolímero	44
2.3.1. Extração	44
2.3.2. Clarificação e precipitação	44
2.3.3. Secagem e moagem	44
2.4. Solução de Biopolímero e Reticulação.....	45
2.5. Produção dos filmes.....	45
2.6. Obtenção dos filmes.....	46
2.7. Caracterização macroscópica e avaliação da espessura de filmes	46
2.8. Transparência	47
2.9. Transmissão de vapor de água (TVA).....	47

2.10. Índice de Intumescimento (Ii%)	48
2.11. Perda de massa por dessecação	49
2.12. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)	49
2.13. Análises Térmicas - Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (TGA).....	49
2.14. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	50
2.15. Difração de raios X (DRX)	50
2.16. Análise estatística	50
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
3.1. Extração e clarificação do polissacarídeo	51
3.2. Características macroscópicas, morfológica e determinação da espessura	51
3.3. Transparência	53
3.4. Estudo de transmissão de vapor d'água (TVA)	54
3.5. Determinação do índice de intumescimento (Ii%)	57
3.6. Perda de massa por dessecação	61
3.7. Espectroscopia de absorção no infravermelho (FT-IR)	62
3.8. Análises térmicas (TG) e (DSC)	65
3.9. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	67
3.10. Difração de raios-X (DRX).....	69
4 CONCLUSÃO.....	70
5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
5.1. Fundamentação Teórica.....	72
5.2. Capítulo 1	83
6 CONCLUSÕES GERAIS.....	91
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	92

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 Concentração dos componentes dos filmes isolados.....	46
Tabela 2 Avaliação morfológica dos filmes.	52
Tabela 3 Avaliação da espessura dos filmes	53
Tabela 4 Avaliação da transparência dos filmes.	54
Tabela 5 Dados de perda de massa, taxa de transmissão de vapor de água e perda de peso por hora das diferentes formulações.	55
Tabela 6 Dados do coeficiente de determinação obtido para a perda de massa das diferentes formulações.	56
Tabela 7 Dados de perda de massa dos filmes em FGS.	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Referencial Teórico

Figura 1 Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração.	22
Figura 2 Fórmula estrutural da etilcelulose.	29
Figura 3 Representação da síntese de etilcelulose.	30
Figura 4 Estrutura geral das arabinogalactanas.	31
Figura 5 Esquema ilustrando os dois tipo de arabinogalactanas. A) Arabinogalactanas Tipo I; B) Arabinogalactanas Tipo II.	32
Figura 6 Arbusto da planta <i>Pereskia aculeata</i> Miller (Ora-pro-nobis).	33
Figura 7 Estrutura química do trimetafosfato de sódio.	35

Artigo "Desenvolvimento e caracterização de filmes poliméricos a partir do biopolímero arabinogalactana extraído das folhas de *Pereskia aculeata* Miller (ora-pro-nobis) associado à etilcelulose"

Figura 1 Cúpula de Permeabilidade utilizadas para estudo de transmissão de vapor de água.	48
Figura 2 Imagens das diferentes formulações contendo o polissacarídeo arabinogalactana. A) EC:AG 95:05 B) EC:AG 90:10 C) EC:AG 80:20 D) EC:AG (R) 95:05 E) EC:AG (R) 90:10 F) EC:AG (R) 80:20.	52
Figura 3 Taxa de transmissão de vapor de água, em 120h, para as diferentes formulações.	55
Figura 4 Perda de massa das diferentes formulações.	56
Figura 5 Índice de Intumescimento em Fluido Gástrico Simulado em 180 minutos.	58
Figura 6 Índice de Intumescimento em Fluido Gástrico Simulado ao longo do tempo.	58
Figura 7 Índice de Intumescimento em Fluido Intestinal Simulado em 180 minutos.	59
Figura 8 Índice de Intumescimento em Fluido Intestinal Simulado ao longo do tempo.	60
Figura 9 Espectro de absorção IV-FT controles. a) AG b) AG (R) c) EC:AG 100:00 d) TMFT.	63
Figura 10 Espectro de absorção IV-FT das diferentes formulações. a) EC:AG 100:00 b) AG c) EC:AG 95:05 d) EC:AG 90:10 e) EC:AG 80:20.	63
Figura 11 Espectro de absorção IV-FT das diferentes formulações. a) EC:AG 100:00 b) AG (R) c) EC:AG (R) 95:05 d) EC:AG (R) 90:10 e) EC:AG (R) 80:20.	64

Figura 12 Termogramas das amostras de filmes nas composições: A) EC:AG 100:00; B) EC:AG 95:05; C) EC:AG 90:10; D) EC:AG 80:20; E) EC:AG (R) 95:05; F) EC:AG (R) 90:10; G) EC:AG (R) 80:20; H) AG.	65
Figura 13 Curvas de DSC das amostras de filmes nas composições: A) EC:AG 100:00; B) EC:AG 95:05; C) EC:AG 90:10; D) EC:AG 80:20; E) EC:AG (R) 95:05; F) EC:AG (R) 90:10; G) EC:AG (R) 80:20; H) AG.	66
Figura 14 Micrografias das diferentes formulações, com ampliação de 10 kx. A) Filmes secos; B) Filmes após imersão em FGS; C) Filmes após imersão em FIS; a) EC:AG 100:00; b) EC:AG 95:05; c) EC:AG 90:10; d) EC:AG 80:20; e) EC:AG (R) 95:05; f) EC:AG (R) 90:10; g) EC:AG (R) 80:20.....	68
Figura 15 Difrátogramas DRX das diferentes formulações. A) EC:AG 100:00 B) EC:AG (R) 95:05 C) EC:AG (R) 90:10 D) EC:AG (R) 80:20 E) EC:AG 95:05 F) EC:AG 90:10 G) EC:AG 80:20.....	69

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%T	Porcentagem de transmitância
°	Graus
°C/min	Graus Celsius por minuto
°/min	Grau por minuto
2-theta	Intensidade em ângulos correspondente à difração do feixe incidente por um determinado plano do cristal
Å	Ångström – unidade de medida de comprimento
AG	Arabinogalactana
AG (R)	Arabinogalactana reticulada
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATR	Reflexão total atenuada
cm ⁻¹	Centímetro recíproco
cm ²	Centímetro quadrado
COO-	Grupos carboxilatos
cps	Contagem por segundo
Cu Kα ₁	Radiação do cobre emitida em transições eletrônicas para a camada K (L3 → K)
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DPR	Desvio padrão relativo
DRX	Difratometria de raios-X
EC	Etilcelulose
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FIS	Fluído intestinal simulado
FGS	Fluído gástrico simulado
FT-IR	Espectrofotômetro de infravermelho por transformada de Fourier
H	Horas
li(%)	Índice de Intumescimento
keV	Quilo elétron-volt
m.m ⁻¹	Massa por massa
m.v ⁻¹	Massa por volume
m ²	Metro quadrado

mA	Miliampère
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
mg	Miligramas
min	Minutos
mL	Mililitros
mL.min ⁻¹	Mililitro por minuto
mm	Milímetros
mM	Milimolar
MS	Material seco
mV	Milivolts
nm	Nanômetros
OH	Grupos hidroxila
$p < 0,05$	Nível de significância para testes estatísticos
PTFE	Politetrafluoretileno
r^2	Coeficiente de determinação
rpm	Rotações por minuto
s	Desvio padrão
TGA	Termogravimetria
TGI	Trato gastrintestinal
TMFT	Trimetafosfato de sódio
TVA	Transmissão de vapor de água
UFC/mL	Unidades formadores de colônia por mililitros
USP	<i>United States Pharmacopeia</i>
v.v ⁻¹	Volume por volume
µm	Micrômetro
pH	Potencial Hidrogeniônico

1 INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas sólidas orais são as mais utilizadas, por terem maior praticidade e um custo baixo. Devemos, ainda, destacar que os comprimidos são os mais utilizados dentre essas formas farmacêuticas. Além dos comprimidos convencionais, estão tomando destaque atualmente as formas farmacêuticas de liberação modificada, as quais possuem o objetivo de modificar o tempo ou local de liberação do fármaco (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; AULTON, 2008; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995).

As formas farmacêuticas de liberação modificada possuem algumas vantagens frente à liberação convencional, por exemplo, uma maior comodidade devido à diminuição de tomadas diárias, diminuição na oscilação plasmática e liberação do fármaco em um local específico (FDA, 2002; AULTON, 2008; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

A liberação colônica, que é um tipo específico de liberação modificada, vem sendo pesquisada e desenvolvida para fármacos que se degradam no estômago devido ao pH do meio, ou que não são muito bem absorvidos nas demais partes do intestino. São desenvolvidos a partir de vários tipos de tecnologia, de acordo com a finalidade a que se propõem (MCCONNELL; TYSKA, 2007; CHOURASIA; JAIN, 2003; LIU *et al.*, 2007; SINHA; KUMRIA, 2003).

Uma das estratégias para modular uma liberação tornando-a de liberação colônica é o emprego de polímeros em sua formulação, seja na matriz ou no revestimento. Podem ser utilizados polímeros sintéticos (biodegradáveis ou não biodegradáveis) ou naturais, ou até mesmo uma mistura de ambos. Com todas as vantagens do uso da liberação modificada, o uso de polímeros biodegradáveis e formulações utilizando esses materiais representa uma alternativa favorável e com grande importância para a comunidade geral (YANG *et al.*, 2002).

Os polímeros fazem parte de uma grande classe de matérias que podem ser utilizados para diversos fins em diversos setores industriais, inclusive, na área médica e farmacêutica. Os polímeros podem ser classificados de diversas maneiras, sendo uma delas relacionada à sua origem, a qual pode ser sintética ou natural, denominados como biopolímeros.

Atualmente, os biopolímeros têm ganhado relevante destaque no meio científico no intuito de substituição aos polímeros sintéticos que não são biodegradáveis (SERVERINO *et al.*, 2011; ROSINA; BARONI; CAVALCANTI, 2004;

BUNHAK *et al.*, 2007a; BRITO *et al.*, 2011; FRANCHETTI; MARCONATO, 2006; CHANDRA; RUSTGI; 1998).

Uma das formas de se obter esses biopolímeros é com base nas plantas, por meio do que se conhece como hidrocoloides, que é um material mucilaginoso constituído por água e polissacarídeos (JAHANBIN *et al.*, 2012), produzido pelas plantas como forma de proteção (MATOS, 2000).

Dentre as plantas das quais podem ser extraídos os biopolímeros, destaca-se a *Pereskia aculeata* Miller, uma planta perene e rústica, resistente à seca e também a grandes volumes de chuva (BRASIL, 2010, ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1988; LORENZI; SOUZA, 1995; MERCÊ *et al.*, 2001; SANTOS *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2007; MAUSETH, 1999). A *Pereskia aculeata* Miller é uma planta que possui uma prevalência alta em todo o território nacional, podendo ser encontrada em todos os estados (TOFANELLI; RESENDE, 2011; ZAPPI *et al.*, 2015); por esse motivo, foi objeto de estudo na presente pesquisa.

Diante do breve relato, o presente trabalho tem por objetivo desenvolver diferentes formulações poliméricas contendo arabinogalactana e etilcelulose, visando à sua aplicabilidade em revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação colônica. Destaca-se, ainda, que a extração e aplicação do biopolímero arabinogalactana, extraído das folhas de *Pereskia aculeata* Miller, apresenta um caráter desafiador, visto que, até o momento, não existem dados na literatura utilizando tal composto para esse fim, tanto em caráter experimental quanto industrial.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Este trabalho visa promover a pesquisa de um biopolímero candidato à aplicação em sistemas para liberação modificada de fármacos, cujo emprego potencial está voltado ao revestimento de formas farmacêuticas sólidas orais de liberação colônica.

2.2. Objetivos Específicos

Visando cumprir o objetivo geral da pesquisa, os objetivos específicos foram:

- Extrair o biopolímero arabinogalactana das folhas de ora-pro-nóbis;
- Clarificar o biopolímero na expectativa de melhorar as características visuais;
- Promover a reticulação do biopolímero arabinogalactana na expectativa de modificar sua característica de hidrofiliicidade;
- Produzir filmes a partir de um polímero sintético associado ao biopolímero reticulado e não reticulado, além de analisar possíveis alterações oriundas da reticulação e associação com o polímero sintético em ambos os sistemas;
- Avaliar as características macroscópicas e espessura dos filmes;
- Realizar testes de índice de intumescimento e transmissão de vapor d'água, bem como determinar as propriedades do material polimérico obtido a partir de ensaios físico-químicos, usando amostras de filmes isolados oriundos das diferentes associações desenvolvidas.
- Determinar a melhor concentração do biopolímero para a formação de um filme de boa integridade e com características que corroborem sua aplicabilidade em formulações de liberação modificada.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. Formas farmacêuticas sólidas: comprimidos

Dentre as vias disponíveis para a administração de fármacos, a via oral é considerada a de maior utilização. Diante da escolha dessa via, as formas farmacêuticas sólidas, em especial os comprimidos, são amplamente utilizadas devido à sua praticidade e vantagens que apresentam. Tais formas farmacêuticas apresentam baixo custo, praticidade de administração, segurança na utilização, maior precisão de dose, produção em grande escala a custo reduzido, melhor estabilidade química e física, comparativamente a qualquer outra forma farmacêutica administrada oralmente, fácil manuseio e permitem a obtenção de perfis de dissolução especiais (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; AULTON, 2008; LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

Os comprimidos podem apresentar formas e tamanhos variados, sendo fabricados a partir da mistura de diversos pós, que incluem o princípio ativo e excipientes. Podem ser fabricados por meio de diferentes tecnologias, por exemplo, compressão direta ou compressão por meio da granulação por via úmida (PRISTA; ALVES; MORGADO, 1995; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (6ª ed.), a definição de comprimido é a “forma farmacêutica sólida contendo uma dose única de um ou mais princípios ativos, com ou sem excipientes, obtida pela compressão de volumes uniformes de partículas, pode ser de uma ampla variedade de tamanhos, formatos, apresentar marcações na superfície e ser revestido ou não” (ANVISA, 2019).

3.2. Formas farmacêuticas de liberação modificada

Algumas formas farmacêuticas são produzidas com o intuito de liberar o princípio ativo no organismo de maneira que ele seja rapidamente e completamente absorvido; em contrapartida, outras formas farmacêuticas têm como objetivo liberar o princípio ativo de forma mais lenta. Essas formas farmacêuticas são conhecidas como liberação prolongada, mantida, temporizada (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Existem diversas denominações para se referir às diferentes tecnologias utilizadas para levar o fármaco a um local específico do organismo, onde o princípio

ativo deve ser liberado e absorvido. Podemos descrever algumas: liberação retardada, repetida, controlada, sustentada, prolongada, modificada, entre outras (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; COLLETT; MORETON, 2005).

A Farmacopeia Brasileira (6ª ed.) evidencia algumas definições acerca dos diferentes tipos de liberação de fármacos, de maneira que vale ressaltar duas delas. A definição de comprimido revestido de liberação prolongada, que é o “comprimido que possui uma ou mais camadas finas de revestimento, normalmente poliméricas, destinadas a modificar a velocidade ou extensão da liberação dos princípios ativos”, e a definição de liberação prolongada: “tipo de liberação modificada de formas farmacêuticas que possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com o medicamento apresentado na forma de liberação convencional. É obtida por meio de um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação” (ANVISA, 2019).

Segundo a Farmacopeia Americana USP 43 (2020), sistemas de liberação controlada são sistemas que possuem características de controle da liberação diferentes das formas farmacêuticas tidas como convencionais, uma vez que não liberam o fármaco prontamente após sua administração. Formas de liberação controlada podem ser definidas também como as formas farmacêuticas que reduzem a frequência de administração do medicamento em, pelo menos, duas vezes, visando a uma melhor adesão do paciente. Já as formas de liberação retardada, podem ser definidas como formas farmacêuticas que liberam o princípio ativo em um tempo diferente e/ou em um local bem específico, visando atingir um melhor objetivo terapêutico (AULTON, 2008; COSTA; LOBO, 1999; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2020).

As formas farmacêuticas de liberação modificada apresentam vantagens quando comparadas às formas farmacêuticas de liberação imediata, por exemplo: maior comodidade do paciente, uma vez que irá reduzir o número de administrações do medicamento; diminuição das oscilações na concentração plasmática; manutenção da ação terapêutica; redução na incidência e gravidade dos efeitos adversos, relacionados a uma elevada concentração plasmática; redução na quantidade total de fármaco administrado no tempo total do tratamento; assim, a soma de todas essas vantagens resulta na redução de custos com atendimentos de saúde (FDA, 2002; AULTON, 2008; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

Tiwari e Rajabi-Siahboomi (2008) relatam também as vantagens para a indústria farmacêutica, como o aumento do ciclo de vida do produto; diferenciação do produto; expansão de mercado e extensão de patente.

A Figura 1 mostra os perfis de liberação convencionais e modificados de formas farmacêuticas sólidas de uso oral.

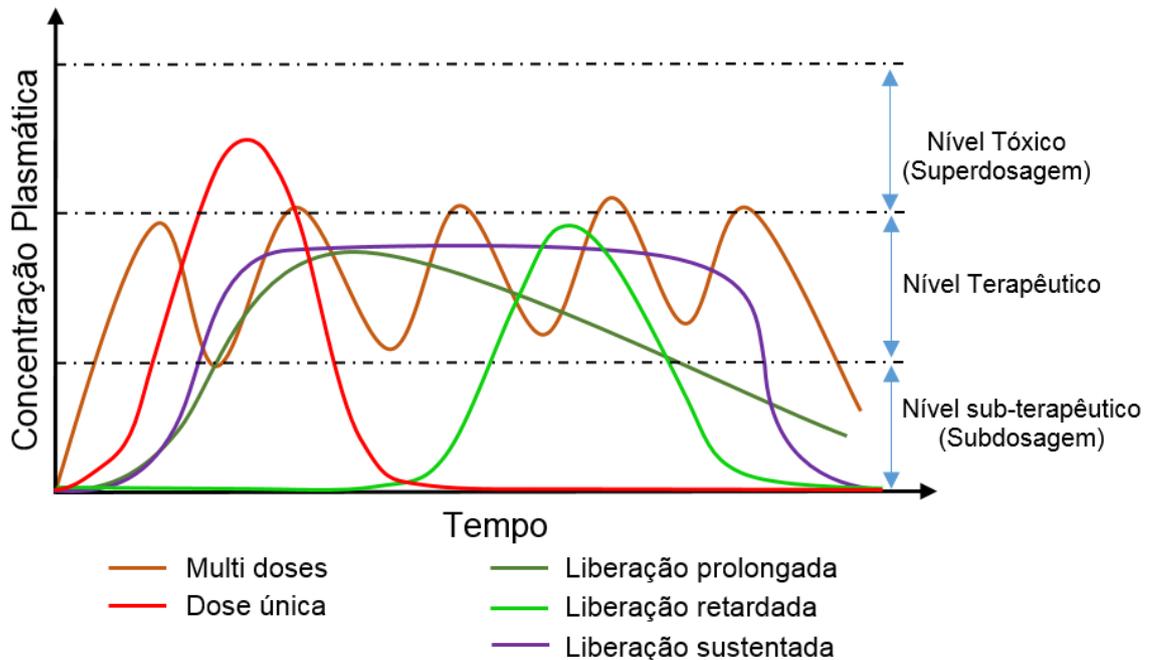


Figura 1 Perfis plasmáticos em diferentes condições de administração.
Fonte: Adaptado de ALBANEZ, 2012.

A forma farmacêutica convencional, representada no gráfico como “dose única”, com linha vermelha, mostra que o fármaco é liberado imediatamente para que seja prontamente absorvido, sendo caracterizado pelo surgimento de um grande pico plasmático (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; LYRA *et al.*, 2007).

A curva na cor laranja representa uma forma farmacêutica que contém, em uma única unidade posológica, várias doses que serão liberadas ao longo do tempo. Essa curva é muito parecida com a obtida com a administração de múltiplas doses diárias de um medicamento convencional, sendo que a liberação de cada dose acontece cada vez que a concentração do ativo chega ao nível mais baixo. A administração de várias doses ao longo do dia não é interessante, pois pode resultar em esquecimento e até mesmo em não adesão do paciente (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; LYRA *et al.*, 2007; PINHEIRO, 2005).

A curva em azul representa uma forma farmacêutica de liberação retardada, a qual é desenvolvida visando que o princípio ativo seja liberado com certo atraso, o

qual pode ser determinado pelo tempo ou por influência do meio em que se encontra. Em geral, essa forma farmacêutica é utilizada para fármacos que se degradam ao entrarem em contato com o pH ácido do estômago, ou fármacos que são irritantes para o estômago, ou ainda, para princípios ativos que são melhor absorvidos na mucosa intestinal. Sendo assim, o termo liberação retardada não caracteriza necessariamente uma liberação prolongada. Podemos citar principalmente os comprimidos com revestimento entérico como os maiores beneficiários desse tipo de liberação (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; LYRA *et al.*, 2007).

A curva em vermelho ilustra uma forma farmacêutica de liberação prolongada constituída por duas doses do fármaco. Há uma dose com concentração maior de ativo, que objetiva o efeito terapêutico, a fim de que seja atingido logo no início; e uma segunda dose com liberação gradual do ativo, prolongando, assim, o efeito desejado (ALBANEZ, 2012).

Observa-se, na curva rosa, a representação da forma farmacêutica de liberação sustentada. Essa forma farmacêutica mantém constante a concentração plasmática do princípio ativo por um longo período. Após a administração do medicamento, há uma liberação de ativo que se segue com base em sua liberação gradual e contínua, mantendo, assim, uma concentração plasmática estável (ALBANEZ, 2012).

3.3. Liberação colônica

O cólon vem sendo objeto de estudo nos últimos anos com a finalidade de sítio de liberação de fármacos, visando ao tratamento de patologias desse órgão ou até mesmo à absorção de fármacos que se degradam no estômago ou são pouco absorvidos no restante do sistema digestivo. Essa porção do intestino oferece um ambiente menos agressivo, com um pH mais próximo do neutro, pouca atividade de degradação protéica e um trânsito mais lento (MCCONNELL; TYSKA, 2007; CHOURASIA; JAIN, 2003; LIU *et al.*, 2007; SINHA; KUMRIA, 2003).

As estratégias para se alcançar a liberação colônica baseiam-se em sistemas dependentes do pH do meio, combinando polímeros com solubilidade dependente do pH; tempo dependente, em que a solubilidade do polímero depende do tempo de esvaziamento gástrico; pró-fármacos, os quais são clivados via redução e hidrólise por meio das enzimas colônicas; e polímeros biodegradáveis pela microbiota

intestinal, que podem ser empregados para a formação de sistemas matriciais ou revestimentos (YANG *et al.*, 2002).

Uma das grandes estratégias para desenvolver um sistema de liberação colônica é utilizar da rica microbiota intestinal. A quantidade de espécies bacterianas presentes no corpo humano pode variar de 300 a 500 espécies (QUIGLEY, 2013). Em termos de quantidade, a microbiota colônica pode chegar a 10^{12} UFC/mL, tendo, a exemplo de bactérias anaeróbicas, a *Bacterioides*, *Bifidobacteria*, *Eubacteria*, *Clostridia*, *Enterococci* e *Enterobacteria* (SIMON; GORBACH, 1984; GORBACH, 1996; SINHA; KUMRIA, 2001; RUBINSTEIN, 2005). Todas essas bactérias necessitam de polissacarídeos para suprir suas necessidades energéticas, assim, para tanto, produzem diversas enzimas a fim de que façam a fermentação dos polissacarídeos. Dentre essas enzimas, estão a amilase, pectinase, xilanase, β -D-xilosidase, β -D-galactosidase e β -D-glucosidase (ENGLYST; HAY; MACFARLANE, 1987; RUBINSTEIN, 2005). Tendo como base a presença dessas bactérias e enzimas, é possível desenvolver sistemas de liberação voltados para essa região específica do TGI.

3.4. Revestimentos

A utilização de revestimentos é uma das tecnologias mais antigas e mais utilizadas na indústria farmacêutica (LACHMAN, 2001; REMINGTON, 2004). Dentre os diversos motivos para a utilização de revestimentos, podemos citar a melhoria na aparência e sabor do comprimido, marcar odor, proteger o fármaco do pH gástrico, aumento da estabilidade da forma farmacêutica, proteção do fármaco à exposição da luz. Somado a isso, mais recentemente, a utilização de revestimentos vem sendo estudada e utilizada para modular a liberação do fármaco por meio da modificação do tempo ou local de liberação do ativo, visando obter perfis de liberação modificada (BECK *et al.*, 2005; BUNHAK *et al.*, 2007a; MOURA, 2005).

O processo de revestimento utilizava-se de solventes orgânicos para a sua aplicação, o que lhe conferia um custo elevado e uma certa toxicidade devido aos solventes. Diante disso, processos que utilizam solvente aquoso passaram a ser alvo de interesse na pesquisa acadêmica e na indústria, impulsionados pelo fato de serem mais seguros e econômicos (BUNHAK *et al.*, 2007a; MOURA, 2005).

O sucesso no desenvolvimento de uma boa formulação de um sistema de liberação modificada depende da escolha de um agente capaz de proporcionar o

que se deseja. São grandes as opções que podem ser escolhidas para se atingir esse objetivo e, dentre elas, está a utilização dos polímeros (LOPES; LOBO, 2005).

Além disso, quando se trata de um comprimido revestido, é importante que a forma farmacêutica apresente algumas características físicas que proporcionem um revestimento adequado. É importante que apresentem uma superfície lisa e resistente à abrasão, que apresentem uma resistência que impeça a ocorrência de lascas durante o processo de revestimento e que sejam preferencialmente esféricos, proporcionando uma melhor movimentação ao equipamento ou recipiente de revestimento, tendo o mínimo de contato entre os comprimidos (LACHMAN; LIEBERMAN; KANING, 2001).

A maneira com que ocorrerá a formação do filme de revestimento irá depender se o polímero está em solução ou em uma dispersão polimérica em base aquosa, sendo que o processo de formação da película de revestimento se distingue ligeiramente entre si. No caso em que o polímero se encontra em solução, a formação do filme de revestimento efetiva-se de uma maneira relativamente simples, visto que o polímero se apresenta dissolvido. Nesse caso, as gotículas são aspergidas sobre os comprimidos e se espalham na sua superfície; decorrente da evaporação do solvente, as cadeias poliméricas interpenetram-se, passam pelo estado de gel e atingem o estado de secagem, formando a película de revestimento. Em contrapartida, ao utilizar uma dispersão polimérica em base aquosa, é imprescindível que as partículas coalesçam para que ocorra a formação de um filme contínuo. Nesse caso, pequenas esferas de polímero encaixam-se umas às outras após a aplicação no substrato, em decorrência da evaporação da água, que deve ser constante durante a fase inicial do processo. Em seguida, essas partículas se deformam e preenchem os espaços vazios resultantes da evaporação da água, que ainda está em processo. Com a continuidade da secagem, as cadeias poliméricas vão se unindo, o que resulta na formação do filme (FELTON, 2013).

3.5. Polímeros

Polímeros são macromoléculas formadas por unidades moleculares menores, denominados monômeros. Os monômeros, ao se unirem por meio de reações químicas, originam o polímero e cada monômero constituinte do polímero passa a ser denominado mero. Em alguns casos, o mero difere-se um pouco do monômero devido a alguma outra molécula que possa se unir a ele durante a polimerização,

como no caso do poli (hexametileno adipamida), que possui diferença de duas moléculas de água entre o monômero e o mero (AKCELRUD, 2007).

Os polímeros compõem uma grande classe de materiais que são utilizados em diversos setores, a exemplo da indústria de eletrônicos, indústria automotiva, no campo da engenharia civil, na produção de diversos tipos de embalagens e na área biomédica (SOARES, *et al.*, 2002; ROGERO, 2002). A utilização de polímeros na indústria farmacêutica vem sendo muito difundida, em especial, devido à grande quantidade de copolímeros que podem ser obtidos por meio de diferentes combinações de monômeros e co-monômeros, originando polímeros com propriedades bem distintas (FERREIRA; VILLANOVA, 2006).

Os polímeros podem ser classificados de diversas maneiras, por exemplo: em função da estrutura, dos grupos funcionais presentes na molécula e da plasticidade (PITT; BOING; BARROS, 2011). Além disso, uma das classificações, que pode ser atribuída, é quanto ao polímero ser biodegradável ou não-biodegradável (SERVERINO *et al.*, 2011).

Os polímeros biodegradáveis apresentam grandes vantagens, podendo ser citado o fato de não ser necessária sua remoção em caso de utilização em processos cirúrgicos; sua baixa toxicidade, o que proporciona uma vasta utilização no meio farmacêutico; alta estabilidade e capacidade de modificação química de sua estrutura e também a sua biodegradação, o que minimiza os impactos ambientais (SERVERINO *et al.*, 2011; ROSINA; BARONI; CAVALCANTI, 2004).

A biodegradação desses polímeros efetiva-se por meio da modificação de sua estrutura por intermédio de microorganismos ou enzimas, em que o produto resultante é principalmente dióxido de carbono, água e biomassa (FRANCHETTI; MARCONATO, 2006).

Os polímeros biodegradáveis podem ser de origem sintética ou de origem natural, os chamados biopolímeros, os quais são originados de fontes renováveis, a saber: plantas, reações enzimáticas ou reações intracelulares por meio de processos metabólicos (BRITO, *et al.*, 2011; FRANCHETTI; MARCONATO, 2006). A exemplo de biopolímeros, podemos citar os polissacarídeos, ácidos algínicos, polipeptídios naturais e poliésteres bacterianos (FRANCHETTI; MARCONATO, 2006).

Polímeros biodegradáveis vêm ganhando espaço atualmente e, com isso, um grande número de biopolímeros tem sido pesquisado e desenvolvido no intuito de substituição aos polímeros sintéticos, que não são biodegradáveis (CHANDRA;

RUSTGI, 1998). Entretanto, mesmo com inúmeras vantagens, os biopolímeros ainda apresentam algumas limitações, por exemplo, a sua alta hidrofiliçidade, o que acaba por dificultar algumas aplicações. Visando sobrepor essas barreiras, pesquisas têm buscado meios de melhorar a aplicabilidade dos biopolímeros por meio de pequenas modificações em suas estruturas (BRITO *et al.*, 2011; CHANDRA; RUSTGI, 1998).

3.6. Biopolímeros

É possível encontrar diversos termos na literatura para nomear mucilagens, como hidrocoloides, polissacarídeo solúvel em água ou goma (JAHANBIN *et al.*, 2012).

Hidrocoloides são biopolímeros de cadeia longa (polissacarídeos e proteínas) que possuem um grande número de grupos funcionais hidroxilas (-OH) e carboxila (COO⁻), o que lhes confere uma grande afinidade por ligações com moléculas de água, visto que evidenciam a característica hidrofílica, que produz, assim, uma dispersão, a qual é intermediária a uma solução e uma suspensão, com propriedade colóide (SAHA; BHATTACHARYA, 2010; BORTOLIN *et al.*, 2012; LI; NIE, 2015). São compostos por monômeros de carboidratos, unidos por ligações glicosídicas, quando um grupo hidroxila de um monômero reage com o grupo hidroxila de outro monômero, o qual está ligado ao átomo de carbono da carbonila (LEHNINGER, 2006).

Os carboidratos podem ser definidos como aldeídos ou cetonas que contêm em sua composição um ou mais grupos hidroxilas, sendo, em geral, encontrados com cinco (arabinose) ou seis (glucose, galactose) átomos de carbono. Para diferenciar a estrutura dos carboidratos, de acordo com o tamanho do anel, utiliza-se uma nomenclatura própria, sendo o termo furanose empregado para anéis de cinco carbonos e piranose para anéis de seis carbonos, fazendo uma comparação com os anéis furano e pirano, respectivamente. Além disso, é possível especificar o carboidrato de acordo com a orientação do anel, considerando a hidroxila da carbonila, a qual se denomina α , quando a hidroxila é trans ao grupo hidroximetil, e β , quando a hidroxila é cis ao grupo hidroximetil (SOLOMONS; FRYHLE, 2006).

Hidrocoloides de origem vegetal podem ser classificados como polissacarídeos aniônicos, não iônicos ou sais de polissacarídeos. São produzidos por plantas como uma forma de proteção a agressões (MATOS, 2000). Os polissacarídeos vegetais são, geralmente, estruturas complexas, compostos por

monossacarídeos, anéis furanosídicos e piranosídicos, enatiômeros D e L e ligações glicosídicas (LIMA JUNIOR *et al.* 2013; ASPINALL, 1969; JONES; SMITH, 1949). A vasta maioria dos polissacarídeos presentes nas plantas são constituídos por mais de cem unidades de monossacarídeos, podendo chegar até a grandeza de mil unidades, além disso, podem conter apenas um tipo de monossacarídeo, sendo denominado homopolissacarídeo, ou conter mais de um tipo de monossacarídeo, sendo denominado de heteropolissacarídeo (BERK, 1980).

Muitos desses polissacarídeos hidrocoloides podem se ligar a íons metálicos por meio de suas estruturas complexas, pelas ligações dos monossacarídeos constituintes da cadeia longa (FRAUSTO DA SILVA; WILLIAMS, 1997). As propriedades conferidas pelos complexos formados pelos polissacarídeos incluem o aumento de viscosidade e a capacidade de formar géis na presença de um ambiente aquoso, produzindo soluções viscosas e servindo como agentes emulsificantes (MERCÊ *et al.*, 2001).

Além do mais, alguns polissacarídeos apresentam a capacidade de formação de filme, o que contribui para a utilização em revestimentos de comprimidos, despertando o interesse da indústria farmacêutica (FREITAS *et al.*, 2009; FRAUSTO DA SILVA; WILLIAMS, 1997).

Diversos polissacarídeos hidrocoloides são fermentados por bactérias anaeróbicas residentes no cólon humano, podendo, assim, ser aplicados como carreadores de fármacos, o que permite, dessa forma, a liberação cólon específica desses fármacos. Dentre esse grupo de polissacarídeos, podemos citar: sulfato de condroitina, dextrana, amilose, arabinogalactana, arabinoxilana, amido, goma arábica, goma guar, goma xantana, tragacanta, amilopectina, quitosana e pectina (VANDAMME *et al.*, 2002; SALYERS *et al.*, 1977; SINHA; KUMRIA, 2001).

O hidrocoloide, oriundo da extração das folhas de *Pereskia aculeata* Miller, é um exemplo dessa complexidade que envolve os hidrocoloides e os polissacarídeos, o que é justificado pela composição e estrutura das arabinogalactanas, presentes nas suas folhas.

3.7. Etilcelulose

A etilcelulose, apresentada na Figura 2, é um éter etílico de celulose, composto por unidades de β -anidroglicose, ligadas por ligações acetal, comumente comercializadas com um grau de substituição etoxila entre 44-51%. As

características físicas do polímero são moduladas pelas propriedades da cadeia principal e das cadeias laterais, grau de polimerização, grau de substituição, distribuição dos substituintes na cadeia principal e entre as posições C (2), C (3) e C (6) da anidroglicose da cadeia de celulose (GUO; GRAY, 1994; LAI; KENDAL; CRAIG, 2010; ROWE; SHESKEY; OWEN, 2009; COLLETT; MORETON, 2005; FLORENCE; ATTWOOD, 2003).

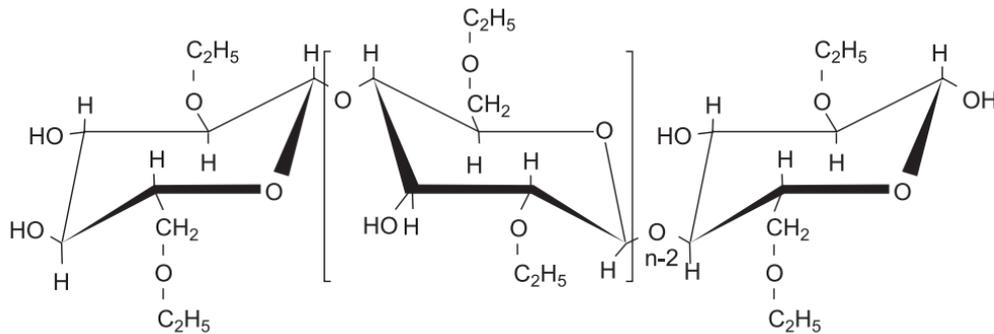


Figura 2 Fórmula estrutural da etilcelulose.
Fonte: MURTAZA, 2012.

Apresenta-se insolúvel em glicerina, propilenoglicol e água. A etilcelulose com menos de 46,5% de grupos etoxila é facilmente solúvel em clorofórmio, acetato de metila e tetra-hidrofurano, bem como em misturas de hidrocarbonetos aromáticos com etanol (95%). A etilcelulose, com pelo menos 46,5% de grupos etoxil, é livremente solúvel em clorofórmio, etanol (95%), acetato de etila, metanol e tolueno (ROWE; SHESKEY; OWEN, 2009).

A etilcelulose é sintetizada por meio da reação da celulose purificada com uma solução alcalina, seguido por etilação da celulose alcalina com cloreto de etila, pela substituição dos grupos hidroxila da celulose por etoxila, conforme representado na Figura 3. A celulose é solubilizada em uma solução alcalinizada com hidróxido de sódio, resultando na degradação da cadeia da celulose, que expõe, assim, os grupos hidroxila das moléculas de celulose. Em seguida, é adicionado cloreto de etila, o qual reagirá com a celulose. A reação resulta em etilcelulose, cloreto de sódio e água (WASILEWSKA; WINNICKA, 2019).

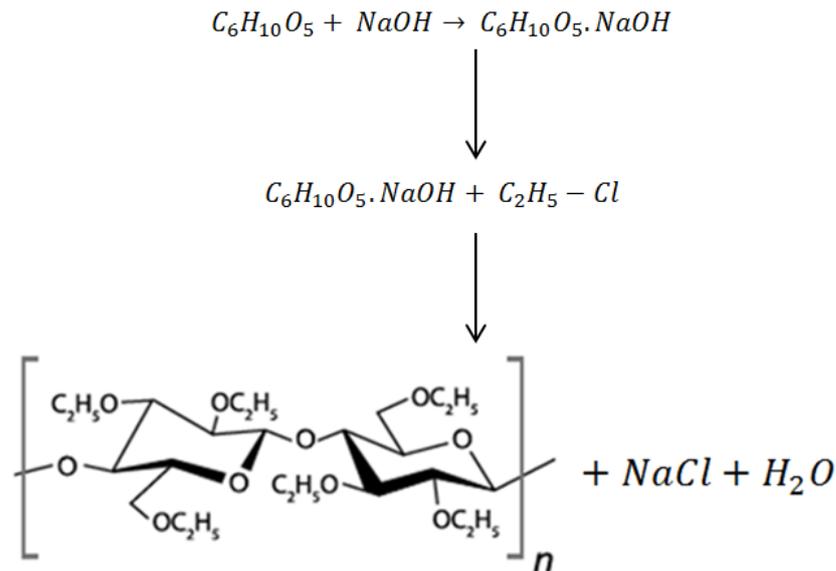


Figura 3 Representação da síntese de etilcelulose.
Fonte: O autor, 2020.

O grau de substituição, que é a forma com que o grupo etil é adicionado à celulose, designa o número médio de posições de hidroxila na unidade de anidroglicose, que reagiu com cloreto de etila. Cada unidade de anidroglicose da celulose tem três grupos hidroxila, sendo assim, o valor máximo para grau de substituição é três (ROWE; SHESKEY; OWEN, 2009).

A etilcelulose é um polímero derivado da celulose amplamente aceito na indústria e na pesquisa farmacêutica, principalmente por sua característica de ser insolúvel em água. Além disso, é um material insípido, inodoro, atóxico, não alérgico, não irritante, que apresenta um alto ponto de fusão (240 - 255°C), além de compatibilidade com diversos outros materiais e altamente estável (BUNHAK *et al.*, 2007b; KATIKANENI *et al.*, 1995; MURTAZA, 2012; GABAS, 2003; ALVES *et al.*, 2010). Dessa maneira, pode ser utilizado em revestimentos farmacêuticos (HE *et al.*, 2008; ROWE; SHESKEY; OWEN, 2009) e em sistemas de matriz (AHRABI *et al.*, 2000; AHMED; SOUAD, 2008; JACKSON; OFOEFULE, 2011), sendo muito considerado em sistemas de liberação tempo-dependentes (LEE *et al.*, 2013; PATEL; MADAN; LIN, 2014). A etilcelulose apresenta a característica de ser insolúvel em água, todavia, ela absorve água, devido à sua facilidade de ligação de hidrogênio com a água por meio do diferencial de polaridade entre o oxigênio da água e a etila da cadeia polimérica (MURTAZA, 2012; EMEJE, 2006).

Uma dificuldade em utilizar somente a etilcelulose é por promover a formação de filmes quebradiços (ALVES *et al.*, 2010). Além disso, sua insolubilidade em água

faz com que seja necessária a utilização de solventes orgânicos, o que representa desvantagens, desde custos elevados, desvantagens ambientais e até mesmo risco à saúde (BUNHAK *et al.*, 2007a).

Uma maneira de contornar essas dificuldades é a utilização de um pseudolátex de etilcelulose, constituído por uma dispersão aquosa de etilcelulose e plastificante (ALVES *et al.*, 2010; SGORLA *et al.*, 2016; HENG; CHAN; ONG, 2003). Os plastificantes proporcionam melhora na flexibilidade e elasticidade dos filmes, além de melhorar a solubilidade e a estabilidade (Alves *et al.*, 2010; HENG; CHAN; ONG, 2003). Dentre os pseudolátex disponíveis no mercado, tem-se, a exemplo, o Surelese®, o qual apresenta uma dispersão polimérica a 25% (m.m⁻¹).

O fato de a etilcelulose interagir com a água, mesmo sendo insolúvel nela, permite que seja empregada em tecnologias de liberação modificada, ao modular a dissolução do fármaco por meio da permeação com base no revestimento.

3.8. Arabinogalactanas

As arabinogalactanas são polissacarídeos, que, em geral, são compostos basicamente por monômeros derivados da galactose e arabinose, podendo conter resquícios de ácido urônico (DION, 2016). São classificadas em dois tipos, de acordo com as ligações entre as unidades de galactose e a cadeia principal. A estrutura geral das arabinogalactanas é apresentada na Figura 4.

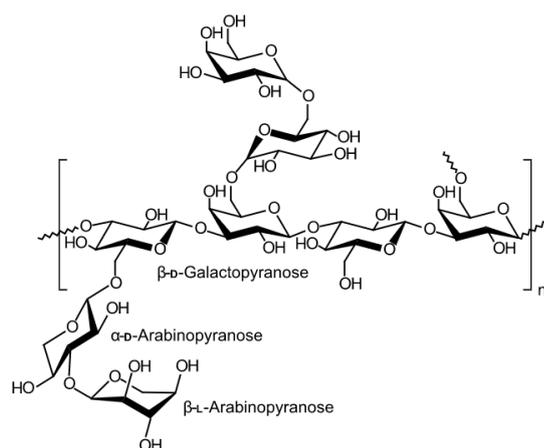


Figura 4 Estrutura geral das arabinogalactanas.
Fonte: Domínio público.

As arabinogalactanas tipo I são formadas por cadeias β -D-galactopiranoses unidas, substituídas por unidades de arabinose, ligadas à ramificação do O-3 da

cadeia principal de β -D-galactana, podendo ser α -L-arabinofuranose, β -L-arabinopyranose e β -D-galactopiranoses (1 \rightarrow 6). Esse tipo de arabinogalactanas é pouco ramificada (ASPINALL, 1973); segundo a literatura, contém ainda monossacarídeos como ramnose, xilose, manose e glucose. Além disso, apresentam grande diversidade na massa molar e no número de ligações glicosídicas entre as unidades laterais da molécula (CAPEK *et al.*, 2010; DIALLO *et al.*, 2003; KARDOŠOVÁ *et al.*, 2004; CIPRIANI *et al.*, 2009; DO NASCIMENTO *et al.*, 2015; HIJAZI, *et al.*, 2014; VORAGEN *et al.*, 2009).

Já as arabinogalactanas tipo II, são moléculas de alta massa molar, cadeia longa e altamente ramificada. Em geral, a cadeia principal é menor, sendo constituída de β -D-galactopiranoses interligadas (1 \rightarrow 3). Em alguns casos, pode ser observada a cadeia principal por β -(1 \rightarrow 6)-D-galactopiranoses, ou até mesmo ambas. Nas cadeias laterais, podem ser observadas β -D-galactopiranoses, α -L-arabinofuranose ligadas (1 \rightarrow 3) e cadeias de α -L-arabinofuranose ligadas (1 \rightarrow 5). As ramificações podem conter, ainda, ácido β -D-glucurônico, 4-O-metil-D-glucurônico e D-galacturônico (ASPINALL, 1982; FINCHER, STONE; CLARKE, 1983; STEPHEN, 1983; CAPEK *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2015; TAN, *et al.*, 2010; HIJAZI *et al.*, 2014).

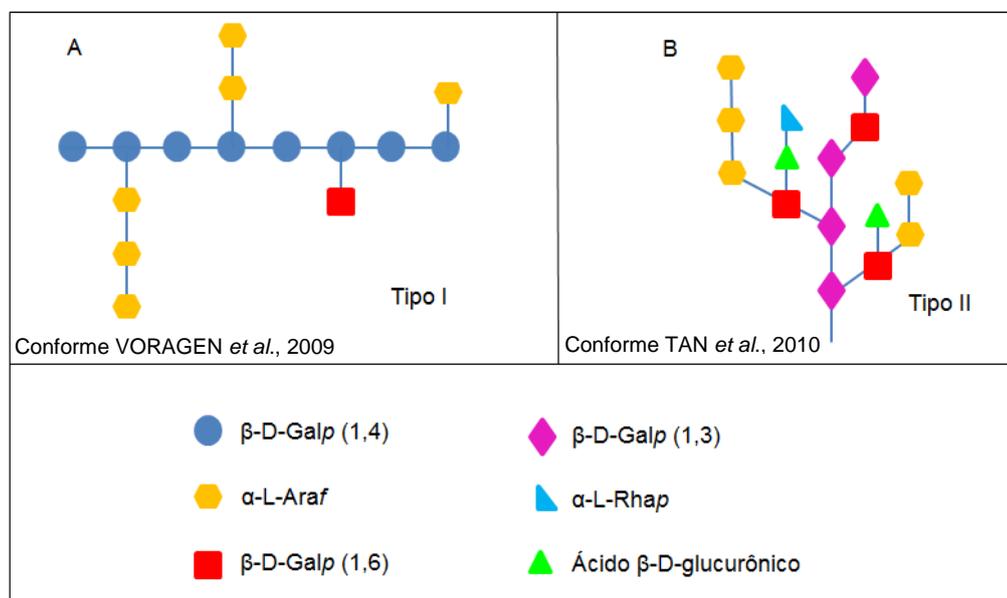


Figura 5 Esquema ilustrando os dois tipos de arabinogalactanas. A) Arabinogalactanas Tipo I; B) Arabinogalactanas Tipo II.

Fonte: O autor, 2021.

As arabinogalactanas são polissacarídeos estruturais, ou seja, fazem parte da estrutura de determinadas plantas, sendo encontradas na maioria das plantas

superiores (D'ADAMO, 1996; FINCHER, STONE; CLARKE, 1983), com alto grau de ramificação e alto peso molecular (HAUER; ANDERER, 1993). Estão presentes em algumas sementes, flores, caules, folhas e até mesmo em troncos (DELGOBO *et al.*, 1999; LIANG *et al.*, 2014); evidenciam uma estrutura molecular complexa, variando entre as espécies, o que dificulta sua caracterização (ASPINALL, 1982). Uma das plantas, em que se encontram arabinogalactanas, é a *Pereskia aculeata* Miller (ora-pro-nóbis) (MERCÊ *et al.*, 2001; SIERAKOWSKI *et al.*, 1987; SIERAKOWSKI *et al.*, 1990).

3.9. Ora-pro-nobis (*Pereskia aculeata* Miller)

A *Pereskia aculeata* Miller (Figura 6) é uma planta que pertence à classe Magnoliopsida, ordem Caryophyllales, família Cactaceae e gênero *Pereskia* (ALMEIDA; CORRÊA, 2012; ALMEIDA *et al.*, 2014; BRASIL, 2002; BRASIL, 2004). Foi descrita pela primeira vez em 1703, sendo nomeada como *Peireskia*, a qual foi classificada como espécie em 1753, com o nome de *Cactus Pereskia*; logo em seguida, em 1754, foi elevada ao nível de gênero, por Miller (BUTTERWORTH; WALLACE, 2005; PLUMIER, 1703). A denominação *Peireskia* atribui-se a uma homenagem ao cientista francês, Nicolas Claude Fabri de Peiresc (1580-1637) (SCHEINVAR, 1995); o termo *aculeata* é oriundo do latim, significando espinho e, por fim, Miller refere-se ao cientista Philip Miller.



Figura 6 Arbusto da planta *Pereskia aculeata* Miller (Ora-pro-nóbis).
Fonte: O autor, 2020.

No Brasil, a referida planta é conhecida popularmente como ora-pro-nóbis, que, do latim, significa “rogai por nós”; todavia, podem ser sinônimas as designações lobrobó, lobodo, cipó-santo, mata-velha, trepadeira-limão, espinho-preto, espinho-de-santo-antônio, rosa-madeira, língua-de-vaca, groselha-da-américa, groselha-de-barbados (DUARTE; HAYASHI, 2005; LIMA JUNIOR *et al.*, 2013; SILVA JÚNIOR *et al.*, 2010).

A *Pereskia aculeata* Miller é uma planta perene, rústica, com folhas verdes, carnosas e suculentas, que pode crescer com ou sem anteparo, o que lhe confere a característica de trepadeira; pode atingir 10 m de altura; possui ramos longos e folhas elípticas. Apresenta acúleos em seu caule, que são falsos espinhos, e suas flores originam-se por meio de pequenas bagas amareladas. É uma planta resistente à seca, também, a grandes volumes de chuvas e geadas moderadas (BRASIL, 2010, ALZUGARAY; ALZUGARAY, 1988; LORENZI; SOUZA, 1995; SANTOS *et al.*, 2012; PEREIRA *et al.*, 2007; MAUSETH, 1999). Tem como característica sua rusticidade, visto que se desenvolve durante o ano todo, de maneira que é resistente a praticamente todos os tipos de climas (LIMA JUNIOR *et al.*, 2013).

As folhas possuem cerca de 7 cm de comprimento e 3 cm de largura; são simétricas com formato elíptico; possui ápice agudo-acuminado e nervura central nítida. O pecíolo é curto e simétrico; são uniestratificadas, recobertas por uma cutícula espessa e lisa; a filotaxia é alternada, possuindo espinhos junto ao pecíolo (DUARTE; HAYASHI, 2005; SQUENA *et al.*, 2014).

É uma planta tropical, nativa não endêmica, que integra a flora brasileira nativa, possuindo uma prevalência alta, a qual pode ser encontrada em todos os estados (TOFANELLI; RESENDE, 2011; ZAPPI *et al.*, 2015).

Popularmente, as folhas são utilizadas como emoliente no tratamento de tumores, no abrandamento de processos inflamatórios, cicatrizante e na recuperação da pele em casos de queimadura. Além disso, os frutos são empregados como expectorantes e antissifilíticos (SANTOS *et al.*, 2012).

As folhas da *Pereskia aculeata* Miller são compostas por material mucilaginoso, cerca de 40% m.m⁻¹, sendo que a mucilagem é composta por cerca de 50% m.m⁻¹ de biopolímeros comestíveis, formados a partir do polissacarídeo arabinogalactana (MERCÊ *et al.*, 2001; SIERAKOWSKI *et al.*, 1987; SIERAKOWSKI *et al.*, 1990).

Em consequência do alto teor de proteínas e polissacarídeos, em especial, do biopolímero arabinogalactana, o que lhe confere propriedades físicas relevantes,

como a formação de géis, aumento de viscosidade e a ausência de toxicidade (SIERAKOWSKI *et al.*, 1987; SIERAKOWSKI *et al.*, 1990; MERCÊ *et al.*, 2001), a ora-pro-nóbis destaca-se como uma importante alternativa em termos econômicos e tecnológicos para indústrias alimentícias e farmacêuticas.

Lima Junior *et al.* (2013) estudaram o processo de extração de mucilagem da ora-pro-nóbis, motivados pelas pesquisas realizadas por Sierakowski *et al.* (1987; 1990), de maneira que demonstraram que a planta possui um alto teor de proteínas e minerais (LIMA JUNIOR *et al.*, 2013; SIERAKOWSKI *et al.*, 1987; SIERAKOWSKI *et al.*, 1990).

3.10. Reticulação

Um modo de obter grandes moléculas a partir de um polissacarídeo natural, formando assim um polímero semissintético, é por meio do processo de reticulação. O processo de reticulação origina grandes moléculas, as quais mantêm algumas das características do polímero individual que a originou (WHISTLER; BeMILLER, 1993).

A epícloridrina, a vinilsulfona, os disotiocianatos e vários diepóxidos e diolefinas, tais como o 1,2:5,6-hexadieno e o trimetafosfato de sódio, são agentes de reticulação que podem ser aplicados a praticamente qualquer sistema de polissacarídeos (WHISTLER; BeMILLER, 1993; GLIKO-KABIR *et al.*, 2000).

O TMFT é um trifosfato cíclico obtido com base na condensação de ácido fosfórico e pirofosfato em alta temperatura (FANG *et al.*, 2008) e tem sido bem relatado como sendo um agente reticulante bem-sucedido para gomas (KASEMSUWAN; BAILEY; JANE, 1998; MUHAMMAD *et al.*, 2000; WOO; SEIB, 1997). O TMFT é um sal de baixa toxicidade, que não ocasiona efeito adverso em humanos.

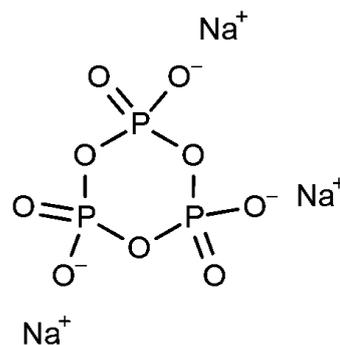


Figura 7 Estrutura química do trimetafosfato de sódio.
Fonte: CHEMICALIZE, 2020.

Gliko-Kabir *et al.* (2000) relataram a reticulação da goma guar com quantidades crescentes de trimetafosfato de sódio para reduzir suas propriedades de intumescimento, a fim de usar como veículo em formulações orais de liberação, especialmente, em sistemas que liberam o fármaco nas porções distais do intestino delgado. O produto de baixo intumescimento esperado poderia potencialmente ser usado como plataforma melhorada para a liberação cólon-específica de fármacos.

Bunhak *et al.* (2007a), ao avaliarem a utilização de sulfato de condroitina em associação ao polimetacrilato, observaram que os filmes produzidos com sulfato de condroitina modificado com trimetafosfato de sódio apresentaram resultados sugestivos de que a modificação do sulfato de condroitina com TMFT diminuiu a hidrofobicidade do sistema, uma vez que esse sal reage com os grupos hidroxilas, presentes no polissacarídeo, formando ligações éster; assim, estabelece expectativa em promover melhor controle na difusão de fluidos e fármacos.

Autissier *et al.* (2010) relatam, em seu estudo, a reação de reticulação entre polissacarídeo e TMFT, na qual, em uma primeira etapa, os grupos hidroxila do polissacarídeo são transformados em alcoolatos em resposta à presença de NaOH. Posteriormente, ocorre a abertura do anel decorrente do ataque do íon alcoolato no TMFT para formar um intermediário trifosfato. Finalmente, a adição de outra cadeia de polímero ao produto intermediário ocasiona a formação de um polissacarídeo monofosfato reticulado e pirofosfato inorgânico.

4 CAPÍTULO 1

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS A
PARTIR DO BIOPOLÍMERO ARABINOGALACTANA EXTRAÍDO DAS
FOLHAS DE *Pereskia aculeata* Miller (ORA-PRO-NÓBIS) ASSOCIADO À
ETILCELULOSE**

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES POLIMÉRICOS A PARTIR DO BIOPOLÍMERO ARABINOGALACTANA EXTRAÍDO DAS FOLHAS DE *Pereskia aculeata* Miller (ORA-PRO-NÓBIS) ASSOCIADO À ETILCELULOSE

RESUMO

Introdução: As formas farmacêuticas sólidas orais estão entre as mais utilizadas, sendo os comprimidos o principal destaque entre elas. Dentre os comprimidos, podemos subdividir entre comprimidos de liberação convencional e comprimidos de liberação modificada, sendo que as formas farmacêuticas de liberação modificada apresentam vantagens, como melhor adesão do paciente, melhor liberação/absorção do ativo e redução da flutuação plasmática do fármaco.

Objetivos: O objetivo da pesquisa consistiu na produção de filmes isolados, contendo o biopolímero arabinogalactana, extraído das folhas de *Pereskia aculeata* Miller, associado à etilcelulose, a fim de verificar a capacidade formadora de filme do biopolímero, visando empregá-lo em formulações de liberação modificada.

Metodologia: A arabinogalactana foi extraída das folhas de *Pereskia aculeata* Miller por meio de extração aquosa e precipitação etanólica. Os filmes foram produzidos pelo método de evaporação do solvente e avaliados quanto às características macroscópicas e morfológicas, avaliação de transparência por UV-Vis, espectroscopia de infravermelho (FT-IR), termogravimetria (TGA), calorimetria diferencial de varredura (DSC), difração de raios-X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV), transmissão de vapor de água (TVA), índice de intumescimento (I_i%) e perda de peso em fluido gástrico simulado e fluido intestinal simulado.

Resultados: Por meio das análises de FT-IR, DRX e DSC/TGA, foi possível evidenciar que não houve incompatibilidade entre os componentes das formulações. Além disso, houve uma melhora no perfil térmico das membranas ao associar a arabinogalactana, proporcionando uma menor degradação das membranas. Por meio da difração de raios-X, foi constatada a característica amorfa das membranas constituídas com a arabinogalactana natural, bem como o início de uma possível organização cristalina nas membranas, contendo a arabinogalactana reticulada. Com base na análise de TVA, foi constatado que a permeabilidade ao vapor de água foi influenciada pelo aumento gradual do polissacarídeo; além disso, por meio da análise de I_i%, foram observados maiores índices de intumescimento nas membranas com maior concentração de arabinogalactana. **Conclusões:** Os resultados evidenciaram que a adição de arabinogalactana resultou em um bom desempenho dos filmes nos testes de TVA e I_i%; além disso, a reticulação do biopolímero foi eficaz para reduzir a hidrossolubilidade da arabinogalactana, além de ter melhorado as características físicas das membranas. Sendo assim, a combinação de arabinogalactana com etilcelulose mostrou-se uma associação promissora na modulação da liberação de fármacos, visto que, por meio dessa associação, foi possível contornar a característica de insolubilidade da etilcelulose e reduzir a alta solubilidade da arabinogalactana, permitindo, assim, que a forma farmacêutica passe intacta pelo estômago e o fármaco possa ser liberado no intestino.

Palavras-chave: polissacarídeos, tecnologia farmacêutica, polímero biodegradável, liberação modificada, sistemas de liberação de fármacos.

1 INTRODUÇÃO

Pesquisar e desenvolver novos sistemas de liberação de fármacos voltados para liberações modificadas, sejam eles voltados para liberação em locais ou em tempos específicos, têm sido cada vez mais objeto de estudo das indústrias farmacêuticas e das pesquisas acadêmicas, a fim de proporcionar benefícios para os pacientes e agregar valor comercial aos novos produtos.

Dentre os benefícios que esses novos sistemas de liberação proporcionam, podemos citar a redução na oscilação dos níveis plasmáticos do fármaco, redução da posologia diária, nos possíveis efeitos adversos provenientes de uma elevação excessiva do nível plasmático, além de proporcionar a liberação do fármaco em um local ou tempo específico (FDA, 2002; AULTON, 2008; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

De todos os tipos de liberação modificada de fármacos, podemos acentuar a liberação colônica, a qual vem sendo foco de estudos no tratamento de doenças específicas dessa região, mas também pelas vantagens gerais que ela confere. Tal região do intestino proporciona um ambiente menos agressivo, com um pH próximo ao neutro e pouca atividade de degradação proteica, além de um trânsito mais lento (MCCONNELL; TYSKA, 2007; CHOURASIA; JAIN, 2003; LIU *et al.*, 2007; SINHA; KUMRIA, 2003). Uma das formas de utilizar essa região na modulação da liberação de fármacos é considerar as diferentes características que essa região possui, bem como associar polímeros com diferentes características químicas.

O cólon é uma região rica em microbiota, podendo chegar a 10^{12} UFC de microrganismos por mL, tendo, por exemplo, de bactérias anaeróbicas a *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Eubacteria*, *Clostridia*, *Enterococci* e *Enterobacteria* (SIMON; GORBACH, 1984; GORBACH, 1996; SINHA; KUMRIA, 2001; RUBINSTEIN, 2005). Esses microrganismos suprem suas necessidades energéticas com base na metabolização de polissacarídeos, por meio de diversas enzimas, como a amilase, pectinase, xilanase, β -D-xilosidase, β -D-galactosidase e β -D-glucosidase (ENGLYST; HAY; MACFARLANE, 1987; RUBINSTEIN, 2005). Desse modo, obter sucesso no desenvolvimento desses novos sistemas de liberação está intimamente associado à escolha dos compostos envolvidos na modulação da liberação, sejam eles polímeros sintéticos ou biopolímeros.

Os polímeros podem ser definidos como macromoléculas formadas por unidades menores, denominadas monômeros. Uma molécula de um polímero é

formada com base em reações químicas que unem os monômeros, originando a macromolécula; cada monômero passa, então, a ser denominado mero (AKCELRUD, 2007).

Uma grande gama de polímeros apresenta características favoráveis à utilização em formulações farmacêuticas, sendo resistentes, flexíveis, além de apresentarem tolerância a determinadas faixas de pH, o que confere grande aplicabilidade à modulação farmacêutica (GABAS, CAVALCANTI, 2003; LOPES, LOBO, COSTA, 2005; DOH, YEO, 2012; OGAJI, NEP, AUDO-PETER, 2012).

Um dos polímeros já consagrados na indústria farmacêutica é a etilcelulose, derivado da celulose, que apresenta característica de ser insolúvel em água. Além disso, é um material insípido, inodoro, atóxico, não alérgico, não irritante, apresenta um alto ponto fusão (240 - 255°C), compatibilidade com diversos outros materiais e altamente estável (BUNHAK *et al.*, 2007b; KATIKANENI *et al.*, 1995; MURTAZA, 2012; GABAS, 2003; ALVES *et al.*, 2010), podendo ser utilizado em revestimentos farmacêuticos (HE *et al.*, 2008; ROWE; SHESKEY; OWEN, 2009) e em sistemas de matriz (AHRABI *et al.*, 2000; AHMED; SOUAD, 2008; JACKSON; OFOEFULE, 2011); também, é usado em sistemas de liberação tempo-dependentes (LEE *et al.*, 2013; PATEL; MADAN; LIN, 2014). Apesar de sua característica de ser insolúvel em água, absorve água prontamente, devido à sua facilidade de ligação de hidrogênio com a água por meio do diferencial de polaridade entre o oxigênio da água e a etila da cadeia polimérica (MURTAZA, 2012; EMEJE, 2006).

Quimicamente, a etilcelulose é um éter etílico de celulose, composto por unidades de β -anidroglicose ligadas por ligações acetal. É sintetizada por meio da reação da celulose purificada com uma solução alcalina, seguido por etilação da celulose alcalina com cloreto de etila, com base na substituição dos grupos hidroxila da celulose por etoxila. A celulose é solubilizada em uma solução alcalinizada com hidróxido de sódio, resultando na degradação da cadeia da celulose, o que expõe, assim, os grupos hidroxila das moléculas de celulose. Em seguida, é adicionado cloreto de etila, o qual reagirá com a celulose. A reação resulta em etilcelulose, cloreto de sódio e água (WASILEWSKA; WINNICKA, 2019).

O grau de substituição, que é a forma com que o grupo etil é adicionado à celulose, designa o número médio de posições de hidroxila na unidade de anidroglicose que reagiram com cloreto de etila. Cada unidade de anidroglicose da celulose tem três grupos hidroxila, sendo assim, o valor máximo para grau de substituição é três (ROWE; SHESKEY; OWEN, 2009).

Uma dificuldade em utilizar somente a etilcelulose é por promover a formação de filmes quebradiços (ALVES *et al.*, 2010). Além disso, sua insolubilidade em água faz com que seja necessária a utilização de solventes orgânicos, o que está associado a custos elevados, desvantagens ambientais e até mesmo riscos à saúde (BUNHAK *et al.*, 2007a).

Uma maneira de contornar essas dificuldades é a utilização de um pseudolátex de etilcelulose, constituído por uma dispersão aquosa de etilcelulose e plastificante (ALVES *et al.*, 2010; SGORLA *et al.*, 2016; HENG; CHAN; ONG, 2003). Os plastificantes proporcionam melhora para a flexibilidade e elasticidade dos filmes, além de ajudar a solubilidade e a estabilidade (ALVES *et al.*, 2010; HENG; CHAN; ONG, 2003). Dentre os pseudolátex disponíveis no mercado, tem-se, a exemplo, o Surelese®, uma dispersão polimérica a 25% (m.m⁻¹).

O fato de a etilcelulose interagir com a água, mesmo sendo insolúvel nela, permite que seja empregada em tecnologias de liberação modificada, ao modular a dissolução do fármaco por meio da permeação com base no revestimento.

Não obstante, podemos destacar os biopolímeros, que são moléculas de cadeia longa (polissacarídeos e proteínas), as quais são compostas de meros iguais ou diferentes (SERVERINO *et al.*, 2011), unidos por ligações glicosídicas, quando um grupo hidroxila de um monômero reage com o grupo hidroxila de outro monômero, o qual está ligado ao átomo de carbono da carbonila (LEHNINGER, 2006) e ricas em grupos funcionais hidroxilas (-OH) e carboxila (COO⁻). Isso lhes confere uma grande afinidade por ligações com moléculas de água, atribuindo-lhes a característica hidrofílica (SAHA; BHATTACHARYA, 2010; BORTOLIN *et al.*, 2012; LI; NIE, 2015).

Uma grande variedade de polissacarídeos é fermentada por bactérias anaeróbicas residentes no cólon humano, podendo, assim, ser aplicados como carreadores de fármacos (VANDAMME *et al.*, 2002; SALYERS *et al.*, 1977; SINHA; KUMRIA, 2001). Dentre esse grupo de polissacarídeos, podemos citar as arabinogalactanas.

As arabinogalactanas são polissacarídeos estruturais, que fazem parte da estrutura de determinadas plantas, sendo encontrados na maioria das plantas superiores (D'ADAMO, 1996; FINCHER, STONE; CLARKE, 1983), com alto grau de ramificação e elevado peso molecular (HAUER; ANDERER, 1993). São moléculas compostas basicamente por unidades de galactose e arabinose, podendo conter

resquícios de ácido urônico (DION, 2016). Essas biomoléculas são divididas em duas classes, de acordo com o tipo de ligação entre as unidades de galactose.

As arabinogalactanas tipo I são formadas por cadeias β -D-galactopiranoses unidas, substituídas por unidades de arabinose, ligadas à ramificação do O-3 da cadeia principal de β -D-galactana, podendo ser α -L-arabinofuranose, β -L-arabinopyranose e β -D-galactopiranoses (1 \rightarrow 6) e são moléculas pouco ramificadas (ASPINALL, 1973). Apresentam grande diversidade na massa molar e no número de ligações glicosídicas entre as unidades laterais da molécula (CAPEK *et al.*, 2010; DIALLO *et al.*, 2003; KARDOŠOVÁ *et al.*, 2004; CIPRIANI *et al.*, 2009; DO NASCIMENTO *et al.*, 2015; HIJAZI, *et al.*, 2014; VORAGEN *et al.*, 2009).

Em contrapartida, as arabinogalactanas tipo II são moléculas de alta massa molar, cadeia longa e altamente ramificada. Em geral, a cadeia principal é menor, sendo constituída de β -D-galactopiranoses interligadas (1 \rightarrow 3). Em alguns casos, pode ser observada a cadeia principal por β -(1 \rightarrow 6)-D-galactopiranoses, ou até mesmo ambas. Nas cadeias laterais, podem ser observadas β -D-galactopiranoses, α -L-arabinofuranose ligadas (1 \rightarrow 3) e cadeias de α -L-arabinofuranose ligadas (1 \rightarrow 5). As ramificações podem conter ainda ácido β -D-glucurônico, 4-O-metil-D-glucurônico e D-galacturônico (ASPINALL, 1982; FINCHER, STONE; CLARKE, 1983; STEPHEN, 1983; CAPEK *et al.*, 2010; WANG *et al.*, 2015; TAN, *et al.*, 2010; HIJAZI *et al.*, 2014).

Uma das características químicas dos polissacarídeos e, conseqüentemente, das arabinogalactanas é sua alta solubilidade em água, o que pode ser uma desvantagem no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada. Uma maneira de contornar essa característica é submeter o polissacarídeo à reação de reticulação. O processo de reticulação origina grandes moléculas que mantêm algumas das características do polímero individual que a originou (WHISTLER; BeMILLER, 1993).

Dentre as plantas, nas quais é possível encontrar o biopolímero arabinogalactana, podemos citar a *Pereskia aculeata* Miller. Trata-se de uma planta que pertence à classe Magnoliopsida, ordem Caryophyllales, família Cactaceae e gênero *Pereskia* (ALMEIDA; CORRÊA, 2012; ALMEIDA *et al.*, 2014; BRASIL, 2002; BRASIL, 2004). As folhas da *Pereskia aculeata* Miller são compostas por material mucilaginoso, cerca de 40% m.m⁻¹, sendo que a mucilagem é composta por cerca de 50% m.m⁻¹ de biopolímeros comestíveis formados a partir do polissacarídeo

arabinogalactana (MERCÊ *et al.*, 2001; SIERAKOWSKI *et al.*, 1987; SIERAKOWSKI *et al.*, 1990).

Em consequência do alto teor de proteínas e polissacarídeos, em especial do biopolímero arabinogalactana, o que lhe confere propriedades físicas relevantes, como a formação de géis, aumento de viscosidade e a ausência de toxicidade (SIERAKOWSKI *et al.*, 1987; SIERAKOWSKI *et al.*, 1990; MERCÊ *et al.*, 2001), a *Pereskia aculeata* Miller destaca-se como uma importante alternativa em termos econômicos e tecnológicos para indústrias alimentícias e farmacêuticas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1. Materiais

Etilcelulose tipo B (dispersão de etilcelulose a 25% m.m⁻¹) (Surelease®, Colorcon do Brasil), trimetafosfato de sódio (Sigma-Aldrich®, Brasil), FGS (pH 1,2) e FIS (pH 6,8), sem adição de enzimas, preparados de acordo com USP 43^a ed.

Os demais reagentes utilizados foram de grau analítico (Ácido clorídrico 37% – Neon®; Etanol anidro – Scharlau®; Cloreto de sódio – Synth®; Fosfato de potássio monobásico – Synth®; Hidróxido de sódio – Synth®; Peróxido de hidrogênio 35% – Synth®).

2.2. Obtenção da matéria-prima

A matéria-prima *Pereskia aculeata* Miller foi coletada em propriedade particular, em Toledo, na região oeste do estado do Paraná (24°43'27.1"S 53°43'23.8"W), durante o mês de setembro de 2019. Foram coletadas ramas com todas as partes da planta (folhas, flores, brotos, espinhos e caule). Após a colheita, foi realizada uma pré-seleção manual, em que foram selecionadas apenas as folhas e, dessas, foram selecionadas apenas as que não apresentavam partes danificadas.

2.3. Obtenção do biopolímero

2.3.1. Extração

As folhas selecionadas foram lavadas em água potável corrente e secas em temperatura ambiente. Após a secagem, as folhas foram trituradas em um moinho triturador, IKA® A11 basic. O material resultante foi denominado material seco (MS). O processo de extração da mucilagem foi realizado utilizando a metodologia empregada por Lucca (2017).

Foi preparada uma mistura na proporção 3:1 (L de água: kg MS), a qual foi mantida em temperatura de 95°C, sob agitação constante com agitador ultraturrax, IKA® Werke T25Basic, por 30 minutos, com posterior decantação a 50°C, por 15 minutos. O sobrenadante foi filtrado em papel filtro qualitativo.

2.3.2. Clarificação e precipitação

A solução resultante da extração foi clarificada a 50°C com peróxido de hidrogênio 35% (H₂O₂), na proporção de 5:1 (H₂O₂: solução extrativa – v.v⁻¹), por 30 min, dando origem ao extrato clarificado. Decorrido o tempo de clarificação, foi adicionado etanol anidro na temperatura de 5°C em quantidade suficiente para gerar uma proporção 2,5: 1 (etanol: extrato clarificado – v.v⁻¹), a fim de precipitar e lavar o polissacarídeo (adaptado de LUCCA, 2017).

2.3.3. Secagem e moagem

O extrato precipitado foi filtrado em papel filtro qualitativo. O polissacarídeo foi transferido para placas de petri e levado para estufa com temperatura de 50°C durante 24 h para secagem. Transcorrido o tempo de secagem, o polissacarídeo seco foi retirado das placas de petri e triturado com auxílio de um moinho triturador, IKA® A11 basic; em seguida, foi armazenado em frascos plásticos âmbar bem fechados e acondicionados em dessecador com sílica gel até o momento da utilização.

2.4. Solução de Biopolímero e Reticulação

Foi preparada uma solução de arabinogalactana na concentração de 1%, dispersando o polissacarídeo em água purificada e mantido em agitação por 6 horas.

Para obtenção da arabinogalactana modificada, foi realizada a reticulação com TMFT. Foi preparada uma dispersão a 1% de arabinogalactana, dispersando-a em água purificada e mantido em agitação por 6 horas. Após esse período, a solução foi alcalinizada para pH 12, com NaOH 2 M, e agitada por 30 minutos para permitir a completa homogeneização. Em uma alíquota de 100 mL da dispersão, foram adicionados 30 gramas de TMFT, resultando em uma solução com TMFT a 30% (m.v⁻¹). O pH foi ajustado para 12 e a agitação mantida por mais 2 h. Após 2 h, o pH foi ajustado para 7, com HCl 2 M, para cessar a reação.

Volumes predeterminados, correspondentes às concentrações de arabinogalactana e arabinogalactana modificada, determinadas na Tabela 1, foram adicionadas às soluções contendo a etilcelulose tipo B.

2.5. Produção dos filmes

Os filmes foram preparados a partir de dispersões em base aquosa, por meio do método convencional utilizado para polímeros termoplásticos e termorrígidos, designado “*casting process*”. Nesse processo, a arabinogalactana 1% (m.v⁻¹) e a etilcelulose tipo B 25% (m.v⁻¹) foram dispersas em água purificada na concentração de 4% (m.v⁻¹). Dispersões poliméricas foram preparadas em diferentes concentrações, proporcionando uma variação entre a concentração da arabinogalactana e da etilcelulose tipo B, todavia, mantendo a concentração polimérica final de 4% (m.v⁻¹) (BUNHAK *et al.*, 2007a, 2007b).

As proporções que foram produzidas estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 Concentração dos componentes dos filmes isolados.

Concentração Polímero: Biopolímero	Solução Etilcelulose 25% (m.v ⁻¹)	Solução Arabinogalactana 1% (m.v ⁻¹)	Água
100:0	16,0 mL	0 mL	
95:05 N	15,2 mL	20 mL	
95:05 R	15,2 mL	20 mL	
90:10 N	14,4 mL	40 mL	qsp 100 mL
90:10 R	14,4 mL	40 mL	
80:20 N	12,8 mL	80 mL	
80:20 R	12,8 mL	80 mL	

N: Normal; R: Reticulado

2.6. Obtenção dos filmes

Inicialmente, alíquotas do polímero etilcelulose foram adicionadas em água purificada e deixadas sob agitação constante por 1 h, para completa homogeneização. Após a completa homogeneização da solução de etilcelulose, o biopolímero arabinogalactana foi adicionado lentamente, sob agitação constante, às dispersões formadas pela etilcelulose, mantido sob agitação constante por 1 h. Durante todo o processo, foi utilizada uma bomba de vácuo para produzir uma pressão reduzida com a finalidade de impedir a formação de bolhas de ar, as quais podem interferir na qualidade do filme.

Após o processo de homogeneização, volumes de 10 mL das soluções foram transferidos para placas de politetrafluoretileno (PTFE), as quais foram dispostas de maneira nivelada em uma estufa com temperatura de 60°C, por um período de 12 h, para que pudesse ocorrer a evaporação do solvente e, conseqüentemente, a formação dos filmes. Assim, foram, então, retirados cuidadosamente das placas e armazenados em dessecadores com sílica-gel até a realização dos demais ensaios (CAVALCANTI *et al.*, 2002; CODAGNONE *et al.*, 2004; OLIVEIRA, CAVALCANTI, 2007; BUNHAK *et al.*, 2007a, 2007b; SOUTO-MAIOR, 2008; ROSIAUX *et al.*, 2013; YANG *et al.*, 2010).

2.7. Caracterização macroscópica e avaliação da espessura de filmes

Os filmes foram analisados por suas características macroscópicas, como homogeneidade, flexibilidade, rachaduras, presença ou ausência de bolhas de ar e

fissuras. Essas características podem modificar a integridade dos filmes e afetar análises posteriores. Filmes danificados durante o processo foram descartados. A espessura dos filmes foi determinada pela média de cinco pontos aleatórios em três amostras para cada composição, por meio de um micrômetro digital (Mitutoyo®) (RABITO *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2013; REIS, 2006; BUNHAK *et al.*, 2007a, 2007b).

2.8. Transparência

Para determinação da transparência dos filmes, foi utilizada uma relação entre as medidas de absorbâncias no comprimento de onda de 600 nm, obtidas em um espectrofotômetro na região do ultravioleta visível (UV-Vis), com a sua espessura (ALMEIDA *et al.*, 2013). A transparência foi determinada pela eq. (1):

$$T = \frac{-\log A}{x} \quad (1)$$

Em que: T é a transparência; A é a absorbância; e x é a espessura do filme em mm.

2.9. Transmissão de vapor de água (TVA)

A análise da TVA foi realizada seguindo metodologia da *American Society for Testing and Materials* (ASTM-E96-00), método “B”.

Os filmes foram transferidos para uma estufa a 50°C por 12 h para remover a umidade residual. Em seguida, 10 mL de água purificada foram adicionado às cúpulas de permeabilidade (Payne permeability cup), em que foram acoplados e fixados os filmes com área de 10 cm². Cada conjunto (cúpula + água destilada + filme) foi pesado em uma balança analítica, Mettler® Toledo XP204, e armazenado em um dessecador contendo sílica-gel, mantido em temperatura ambiente.

Os testes foram realizados em triplicata e avaliados em intervalos de 0, 24, 48, 72, 96 e 120 horas, realizando a substituição da sílica após cada pesagem.

A diferença de peso de cada cúpula nos respectivos intervalos de tempo foi anotada e, a partir disso, calculada a taxa de transmissão de vapor da água transportada pelos filmes pela eq. (2):

$$TVA = \frac{g \times 24}{t \times a} \quad (2)$$

Em que: g é a perda de peso, em gramas; t é o tempo, em horas, durante o qual a perda de peso foi acompanhada; e a é a área do filme em m^2 . O *TVA* foi padronizado por um período de 24 h (ZANIN *et al.*, 2017; OLIVEIRA *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2013).



Figura 1 Cúpula de Permeabilidade utilizada para estudo de transmissão de vapor de água.
Fonte: O autor, 2020.

2.10. Índice de Intumescimento (Ii%)

A avaliação das características de hidratação das diferentes formulações foi avaliada pela determinação do Ii%. As amostras de filmes foram cortadas em pedaços de cerca de 1 cm^2 , acomodadas em placas de Petri e deixadas em estufa a 50°C por 12 h, para atingir a perda completa de umidade.

Foram preparadas soluções de Fluido Gástrico Simulado (FGS) e Fluido Intestinal Simulado (FIS), de acordo com a Farmacopeia Americana (USP 43, 2020).

As amostras das diferentes formulações foram inicialmente pesadas em balança analítica, Mettler® Toledo XP204, para determinar a massa seca, e imediatamente imersas em placas de petri, contendo FGS e FIS, por períodos predeterminados de tempo (1, 10, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 min). As placas de Petri foram armazenadas em uma estufa com temperatura de 37°C . Em cada tempo determinado, os filmes foram removidos dos recipientes, usando uma pinça, cuidadosamente secos entre duas folhas de papel de filtro para remover o excesso de fluido e, em seguida, pesados novamente. Esse teste foi realizado em triplicada e calculado pela eq. (3):

$$Ii_{\%} = \frac{W_i - W_s}{W_s} \times 100 \quad (3)$$

Em que: W_i é a massa do filme após o período de intumescimento e W_s é a massa seca (ZANIN *et al.*, 2017).

2.11. Perda de massa por dessecação

A fim de corroborar os dados da análise de transmissão de vapor de água, foi realizada a análise de perda de massa dos filmes poliméricos na presença dos FGS e FIS. A análise gravimétrica foi adaptada da Farmacopeia Americana (USP 43, 2020). Amostras das diferentes formulações, com cerca de 1 cm², foram imersas nos fluidos simulados e acondicionadas em estufa a 37°C, por um período de 180 min. Transcorrido esse tempo, as amostras foram retiradas cuidadosamente dos fluidos e levadas para estufa a 105°C até se obter massa constante. A perda de peso foi determinada pela eq. (4):

$$\text{Perda \%} = \frac{M_i - M_f}{M_i} \times 100 \quad (4)$$

Em que: *Perda %* é a perda de massa das amostras; M_i é a massa inicial das amostras; e M_f é a massa final das amostras, ambas em g.

2.12. Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Para fins de caracterização e avaliação da interação entre os componentes, os filmes foram analisados por espectroscopia de infravermelho médio por transformada de Fourier (FT-IR), utilizando acessório para reflexão total atenuada (ATR), que possui um sensor de diamante para a execução da leitura, com faixa espectral de 4000 - 650 cm⁻¹, além de usar 16 varreduras e resolução de 2 cm⁻¹, bem como um espectrômetro de infravermelho por transformada de fourier, modelo Spectrum 400 Perkin–Elmer®.

2.13. Análises Térmicas - Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (TGA)

As análises de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TGA) foram realizadas para avaliar o comportamento térmico dos diferentes filmes.

Para a análise de DSC, em um calorímetro Mettler® Toledo DSC Star System, as amostras dos diferentes filmes (cerca de 3 mg) foram acondicionadas em cadinhos de alumínio de 40 μL fechados com tampa perfurada e submetidas a uma rampa de aquecimento de 25 a 500°C, com uma taxa de aquecimento de 10°C/min, em atmosfera inerte, com fluxo de nitrogênio a 50 mL.min⁻¹.

A análise de termogravimetria (TGA) foi realizada com cerca de 6 mg de amostra, em que cada amostra foi alocada em cadinhos de alumina de 70 μL , mantidos abertos e submetidos a uma rampa de aquecimento de 30 a 600°C, com uma taxa de aquecimento de 10°C/min, em uma atmosfera inerte, fluxo de nitrogênio a 50 mL.min⁻¹. Para a análise de TGA, foi utilizado um Analisador Termogravimétrico Mettler® Toledo TGA Star System.

2.14. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A caracterização morfológica dos filmes poliméricos foi realizada por microscopia eletrônica de varredura. Amostras dos filmes foram submetidas ao intumescimento em FGS, por 1 hora, e em FIS, por 3 horas. Após o período de hidratação nos diferentes meios, as amostras foram congeladas a -18°C e liofilizadas a -55°C, por 12 h, em um liofilizador Terroni® LS6000, para preservar suas características morfológicas. Posteriormente, as amostras foram metalizadas com ouro, colocadas em fita de carbono e analisadas por microscopia eletrônica de varredura, em um microscópio eletrônico Tescan® Vega3, operado a 2 keV.

2.15. Difração de raios X (DRX)

A difração de raio-X foi realizada em um difratômetro de raio-X, Rigaku® Miniflex 600, com uma fonte de emissão de cobre (Cu K α 1 = 1,5418 Å), operada a 40 keV, corrente 15 mA, janela de trabalho (2-theta) de 2-60°, velocidade de varredura de 10°/min, largura de passo (°) de 0.02, utilizando o software Miniflex Guidance®.

2.16. Análise estatística

Os testes de espessura, transmissão de vapor de água (TVA) e índice de intumescimento (Ii%) foram executados em triplicata, sendo que, no teste de

espessura, foi realizada a leitura do diâmetro em cinco pontos aleatórios em cada uma das três réplicas. Os resultados desses testes foram evidenciados em média, desvio padrão e desvio padrão relativo (coeficiente de variação).

Os resultados obtidos nos testes espessura, transmissão de vapor de água (TVA) e índice de intumescimento (Ii%) foram avaliados pelo teste de ANOVA para múltiplas comparações, com $p < 0,05$. Posteriormente, cada teste foi avaliado por meio do teste de múltiplas comparações de Tukey com $p < 0,05$, no intuito de avaliar a diferença estatística entre as formulações. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os softwares Minitab® 17.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Extração e clarificação do polissacarídeo

A extração do polissacarídeo arabinogalactana foi realizada utilizando 1 kg de material seco, constituído de folhas da planta. Após o processo de extração, clarificação e secagem, foi obtida uma massa com 97 g de polissacarídeo, resultando em um rendimento de 9,7%.

3.2. Características macroscópicas, morfológica e determinação da espessura

Observar as características macroscópicas e morfológicas dos filmes produzidos é essencial para garantir a reprodutibilidade dos dados a serem obtidos nos ensaios posteriores, principalmente os ensaios de transmissão de vapor de água e índice de intumescimento, que retratam o desempenho da formulação. Desse modo, filmes que apresentaram qualquer defeito ou injúria durante o processo de produção foram removidos (OLIVEIRA *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2013, BUNHAK *et al.*, 2007a).

Conforme observado na Figura 2, todas as formulações resultaram em filmes com características fundamentais para os ensaios de caracterização preconizados, assim, não foram observadas bolhas de ar, rachaduras ou má homogeneidade visual entre os polímeros. Todavia, é possível notar que a incorporação do polissacarídeo às formulações ocasionou uma alteração gradual na aparência dos filmes com o aumento do polissacarídeo. Isso porque as alterações na aparência foram a mudança na coloração, redução da transferência e diminuição da

flexibilidade da membrana ao ser manuseada. Os dados obtidos são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 Avaliação morfológica dos filmes.

	EC:AG 100:0	EC:AG 95:5	EC:AG 90:10	EC:AG 80:20	EC:AG (R) 95:5	EC:AG (R) 90:10	EC:AG (R) 80:20
Transparência	+++	+++	++	+	+++	++	+
Homogeneidade	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
Flexibilidade	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
Rachaduras	0	0	0	0	0	0	0
Bolhas	0	0	0	0	0	0	0

+++: presença forte; ++: presença moderada; +: presença leve; *: estatisticamente diferente no teste de tukey com nível de significância de 0,05.

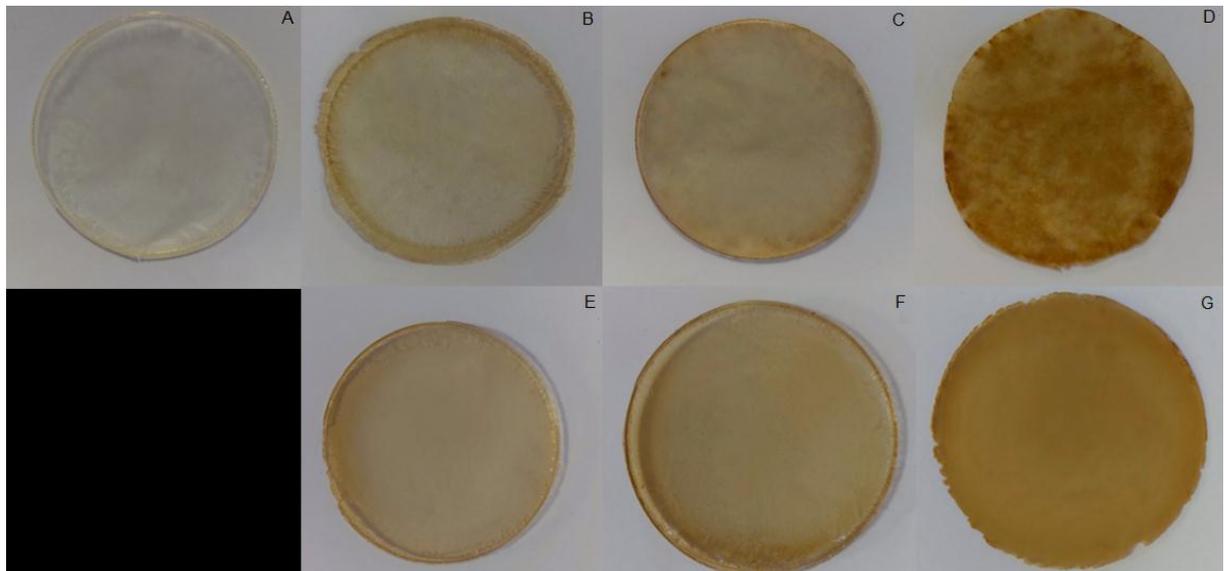


Figura 2 Imagens das diferentes formulações contendo o polissacarídeo arabinogalactana. A) EC:AG 100:00 B) EC:AG 95:05 C) EC:AG 90:10 D) EC:AG 80:20 E) EC:AG (R) 95:05 F) EC:AG (R) 90:10 G) EC:AG (R) 80:20.

Fonte: O autor, 2020.

Ao observar a Figura 2, é possível perceber que a reticulação do polissacarídeo proporcionou uma melhora para a homogeneidade, principalmente na concentração EC:AG (R) 80:20.

Outra característica evidenciada foi a espessura dos filmes, a fim de verificar o impacto da adição do polissacarídeo na espessura das membranas poliméricas, nas diferentes formulações. Os dados obtidos para as diferentes formulações são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 Avaliação da espessura dos filmes

	EC:AG 100:0	EC:AG 95:5	EC:AG 90:10	EC:AG 80:20	EC:AG (R) 95:5	EC:AG (R) 90:10	EC:AG (R) 80:20
Média (μm)	96	101	111	117	99	112	116
s (μm)	1,64	3,06	1,59	5,24	4,22	5,60	3,10
DPR (%)	1,71	3,03	1,43	4,50	4,27	5,00	2,68

n: 3; 5 medidas aleatórias em cada amostra; s: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo

É possível observar que o aumento da concentração de polissacarídeo proporcionou uma elevação para a espessura dos filmes, porém, apenas as formulações EC:AG 90:10, EC:AG 80:20, EC:AG (R) 90:10 e EC:AG (R) 80:20 apresentaram diferenças estatísticas, por meio do teste de Tukey, evidenciadas por um p -valor inferior ao α com nível de significância de 0,05. Assim, as formulações EC:AG 90:10, EC:AG 80:20, EC:AG (R) 90:10 e EC:AG (R) 80:20 apresentaram valor de p de 0,0030; 0,0002, 0,0022, 0,0003, respectivamente.

A taxa de liberação de fármacos em sistemas de liberação modificada pode ser afetada com a variação da espessura, estabelecendo um elo entre taxa de liberação e espessura do revestimento (SHAO *et al.*, 2002). Além disso, a baixa variação entre os resultados sugere que a metodologia utilizada na produção dos filmes foi adequada.

Estudos anteriores evidenciaram achados semelhantes, em que a transparência, espessura e flexibilidade dos filmes se mostraram dependentes da concentração do polissacarídeo adicionado à formulação, sendo elas reduzidas com o aumento da concentração de polissacarídeo (BUNHAK *et al.*, 2007a; BUNHAK *et al.*, 2007b; SOUTO-MAIOR *et al.*, 2010; ZANIN *et al.*, 2017; SGORLA *et al.*, 2016; GABAS; CAVALCANTI, 2003).

3.3. Transparência

Propriedades ópticas e visuais são essenciais para filmes poliméricos candidatos a serem utilizados como revestimentos farmacêuticos, uma vez que filmes com boas características visuais proporcionarão, conseqüentemente, comprimidos com boas características visuais.

Ao avaliar a transparência dos filmes, foi observado que houve uma redução na transparência de todas as formulações em comparação ao controle, conforme apresentado na Tabela 4. Estatisticamente, a formulação EC:AG (R) 95:05 não

apresentou diferença em relação ao controle; em contrapartida, todas as demais formulações mostraram-se estatisticamente diferentes do controle.

Tabela 4 Avaliação da transparência dos filmes.

Formulação	Transparência	s	DPR (%)	p-valor (Tukey)
EC:AG 100:00	7.5545	0.0205	0.2708	-
EC:AG 95:05	6.1924	0.0647	1.0456	2,83329x10 ⁻¹³
EC:AG 90:10	5.6653	0.0526	0.9285	4,36318x10 ⁻¹⁴
EC:AG 80:20	5.2325	0.0650	1.2431	3,19744x10 ⁻¹⁴
EC:AG (R) 95:05	7.4949	0.0797	1.0634	0,83446
EC:AG (R) 90:10	6.3563	0.0553	0.8698	3,03668x10 ⁻¹²
EC:AG (R) 80:20	5.6599	0.0228	0.4027	4,32987x10 ⁻¹⁴

n: 3; s: desvio padrão; DPR: desvio padrão relativo

É interessante ressaltar que a diminuição da transparência das membranas, produzidas nesta pesquisa, não diminui suas aplicabilidades como revestimento farmacêutico, visto que tal característica não influencia a função exercida por elas. A avaliação da transparência, neste caso, visa apenas verificar a influência do polissacarídeo sobre a aparência dos filmes, possibilitando, assim, perceber a necessidade de otimizar a etapa de clarificação do polissacarídeo, a fim de reduzir sua coloração e melhorar a aparência dos filmes.

3.4. Estudo de transmissão de vapor d'água (TVA)

Avaliar a permeabilidade das membranas, por meio da análise da taxa de transmissão de vapor de água, é importante para perceber o mecanismo de transferência de vapor, o qual pode ser alterado pela interação polimérica. A transmissão de vapor pode ser afetada por características hidrofílicas e/ou hidrofóbicas dos constituintes da formulação, bem como pela interação entre essas características (BERTUZZI *et al.*, 2007; MENEGUIN; CURY; EVANGELISTA, 2014).

Somado a isso, a análise de transmissão de vapor de água trata-se de uma técnica gravimétrica simples, que fornece dados importantes ao desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica de liberação modificada, informações significativas sobre possíveis polímeros suscetíveis a serem empregados na modulação de sistemas de liberação modificada (SOUTO-MAIOR *et al.*, 2010; SGORLA *et al.*, 2016).

Os dados, apresentados na Tabela 5, demonstram que a taxa de transmissão de vapor de água foi influenciada com o aumento da concentração de

polissacarídeo, uma vez que, conforme ocorre o aumento da concentração de polissacarídeo, também, há uma maior perda de massa do conjunto analítico (cápsula de permeação + água + filme). A Figura 3 apresenta, de maneira gráfica, a influência da concentração de polissacarídeo sobre os valores da TVA para cada uma das diferentes formulações.

Tabela 5 Dados de perda de massa, taxa de transmissão de vapor de água e perda de peso por hora das diferentes formulações.

Formulação	Perda de massa (g/hr)	Perda de massa (g/120hr \pm s)
EC:AG 100:00	0,0113	1.3560 (\pm 0.0548)
EC:AG 95:05	0,0138	1.6512 (\pm 0.0670)
EC:AG 90:10	0,0159	1.9123 (\pm 0.0694)
EC:AG 80:20	0,0196	2.3992 (\pm 0.0729)
EC:AG (R) 95:05	0,0131	1.5717 (\pm 0.0756)
EC:AG (R) 90:10	0,0139	1.6700 (\pm 0.0592)
EC:AG (R) 80:20	0,0149	1.7822 (\pm 0.0691)

s: desvio, n: 3

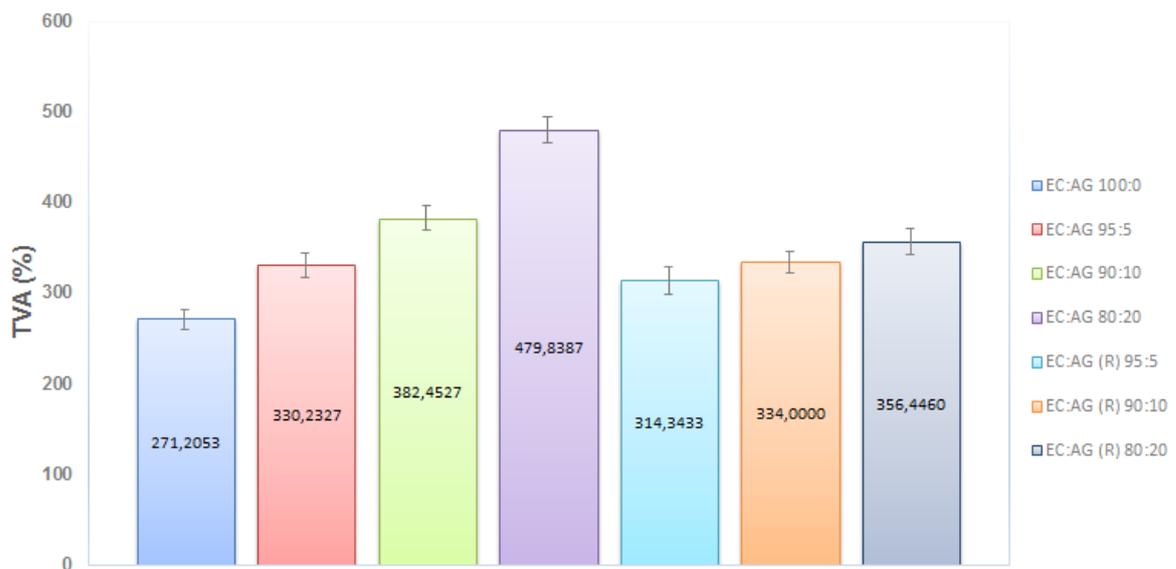


Figura 3 Taxa de transmissão de vapor de água, em 120h, para as diferentes formulações.

Fonte: Dados da pesquisa.

A Figura 4 apresenta, de maneira gráfica, o aumento na perda de massa com o passar do tempo, de forma que o gráfico mostra que as perdas de massa foram constantes durante o tempo. Para avaliar estatisticamente a perda de massa com o passar do tempo, foi realizada a análise de regressão linear, utilizando a equação da reta, a fim de estabelecer uma relação entre perda de massa dos filmes versus o tempo decorrido. Tal avaliação resultou em valores superiores a 0,99 (Tabela 6),

evidenciando a linearidade estatística na perda de massa dos filmes em todas as formulações.

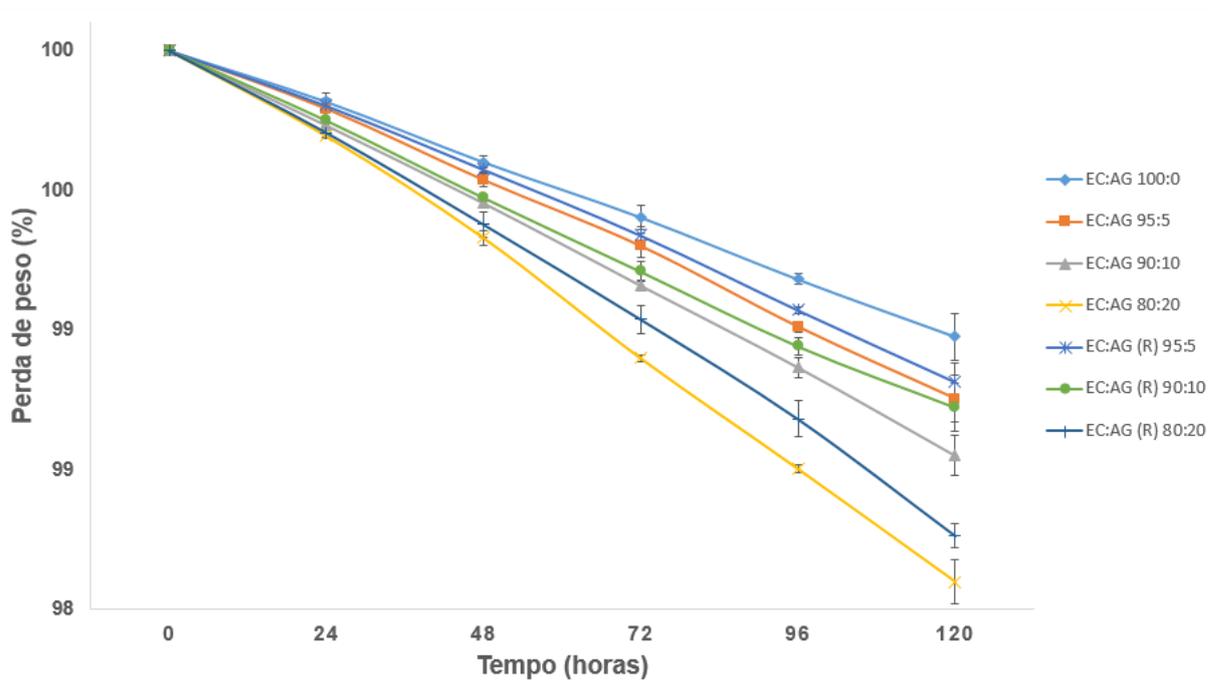


Figura 4 Perda de massa das diferentes formulações.
Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 6 Dados do coeficiente de determinação obtido para a perda de massa das diferentes formulações.

Formulação	Coeficiente de determinação (R ²)	p-valor
EC:AG 100:00	0,9994	-
EC:AG 95:05	0,9979	0,0015
EC:AG 90:10	0,9992	0,0000
EC:AG 80:20	0,9975	0,0000
EC:AG (R) 95:05	0,9974	0,0197
EC:AG (R) 90:10	0,9991	0,0008
EC:AG (R) 80:20	0,9969	0,0000

A partir da análise estatística, constatou-se que todas as formulações apresentaram resultados estatisticamente significativos, uma vez que evidenciaram $p < 0,05$, conforme apresentado na Tabela 6.

O aumento da hidrofiliçidade dos filmes pode ser atribuído à adição do polissacarídeo, o qual apresenta grande quantidade de grupos OH, o que lhe confere uma alta hidrofiliçidade devido à interação com as moléculas de água por meio de ligações de hidrogênio, favorecendo, assim, a permeabilidade das moléculas de água pela membrana.

Todavia, ao comparar as formulações contendo o biopolímero reticulado e sem reticular, é possível verificar que a permeabilidade dos filmes foi reduzida aos que continham o polissacarídeo reticulado. Tal observação pode confirmar a efetividade do processo de reticulação com o TMFT na redução da hidrofiliidade do biopolímero. Isso ocorre devido a uma redução dos grupos OH, que ficam disponíveis, logo, há uma menor interação com as moléculas de água.

Estudo anteriores já demonstraram que o aumento de polissacarídeo proporciona um aumento da TVA. Resultados similares foram encontrados por Gabas e Cavalcanti (2003), ao avaliar filmes com Eudragit® RS30D e Goma arábica. Zanin *et al.* (2007) avaliaram filmes compostos por acetato polivinílico e ácido hialurônico, obtendo similitude nos resultados. Conclusões concordantes também foram encontradas em pesquisa realizada com etilcelulose e ácido Hialurônico (SGORLA *et al.*, 2016). Alves *et al.* (2010) investigaram a influência da adição de alfa-glucoligossacarídeo em filmes produzidos com etilcelulose e relataram que os valores de hidratação são dependentes da concentração do alfa-glucoligossacarídeo, aumentando proporcionalmente a sua concentração. Resultados obtidos em estudos, conduzidos com Polimetacrilato e Sulfato de condroitina (BUNHAK *et al.*, 2007a), bem como Etilcelulose associada ao Sulfato de condroitina (BUNHAK *et al.*, 2007b) também corroboram o que foi encontrado nesta pesquisa.

3.5. Determinação do índice de intumescimento (Ii%)

Por meio da realização da análise de índice de intumescimento, foi possível avaliar a hidrofilia de cada composição polimérica dos filmes imersos em líquidos fisiológicos simulados (FGS e FIS).

Nas Figura 5 e Figura 6, são apresentados os resultados do índice de intumescimento no FGS, nos tempos de 1, 10, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

Ao observar o comportamento do Ii%, é notável a dependência da hidratação do filme conforme sua composição e o pH no qual está imerso. Os filmes imersos em FGS apresentam uma taxa de hidratação inferior, quando comparados com os resultados dos filmes imersos em FIS; isso se deve pelo pH do meio, uma vez que pH ácido possibilita um maior enovelamento da malha polimérica aniônica.

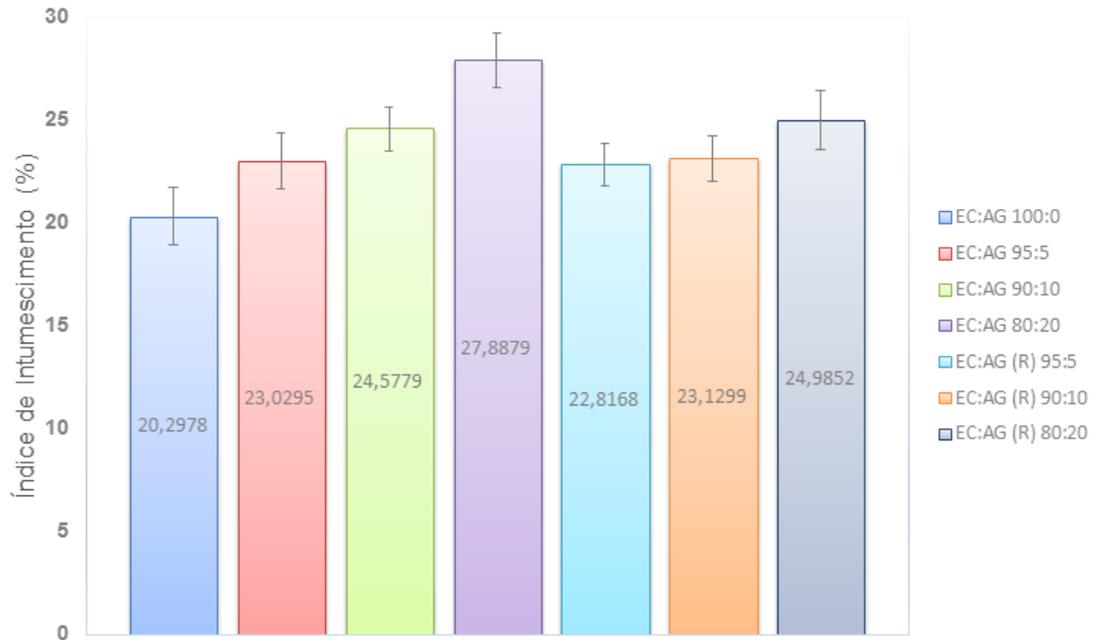


Figura 5 Índice de Intumescimento em Flúido Gástrico Simulado em 180 minutos.
Fonte: Dados da pesquisa.

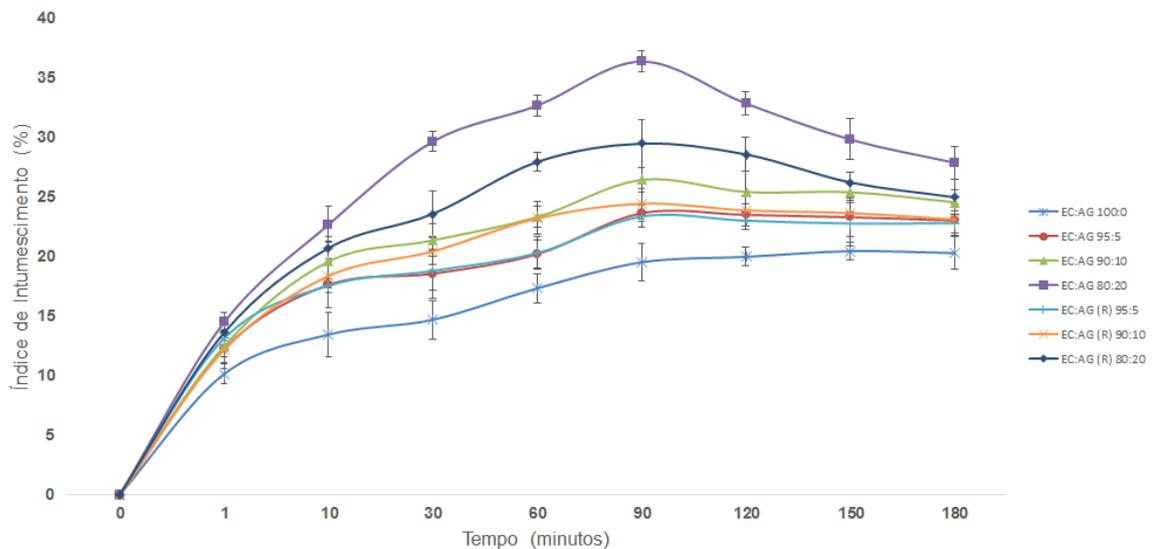


Figura 6 Índice de Intumescimento em Flúido Gástrico Simulado ao longo do tempo.
Fonte: Dados da pesquisa.

A partir da ANOVA, foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) ao comparar as diferentes formulações frente ao controle. Entretanto, quando se submeteram os dados ao teste de múltipla comparação de Tukey, apenas o controle (EC:AG 100:00) versus as proporções EC:AG 90:10; EC:AG 80:20 e EC:AG (R) 80:20 foram estatisticamente significativas em FGS, apresentando p -valor de 0,0132, 0,0000 e 0,0064, respectivamente.

Os índices de intumescimento dos filmes imersos em FGS aumentam gradativamente até 90 minutos. As formulações EC:AG 100:00, EC:AG 95:05, EC:AG 90:10, EC:AG (R) 95:05 e EC:AG (R) 90:10 apresentaram estabilidade na taxa de hidratação a partir de 90 minutos. Em contraponto, as formulações EC:AG 80:20, EC:AG (R) 80:20 apresentaram redução na taxa de hidratação a partir de 90 minutos, fato que pode ser atribuído à alta hidrossolubilidade do biopolímero, que acaba sendo transferido para o meio.

Nas Figura 7 e Figura 8 são apresentados os resultados do índice de intumescimento no FIS, nos tempos de 1, 10, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos.

Em contraponto aos resultados observados no FGI, os filmes imersos em FIS apresentam índices de intumescimentos mais elevados, fato que se deve à ionização dos grupos COO⁻, resultando na repulsão das cadeias poliméricas e, conseqüentemente, na expansão da malha polimérica. Isso proporciona, assim, a permeação de água pelos espaços formados, resultando em uma hidratação mais elevada.

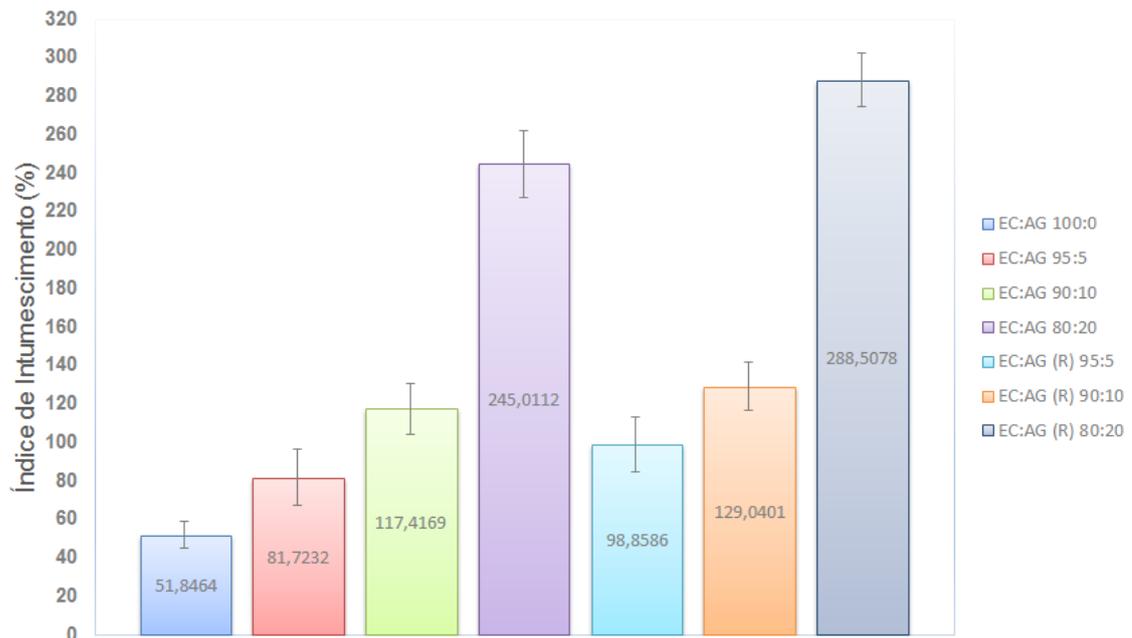


Figura 7 Índice de Intumescimento em Flúido Intestinal Simulado em 180 minutos.

Fonte: Dados da pesquisa.

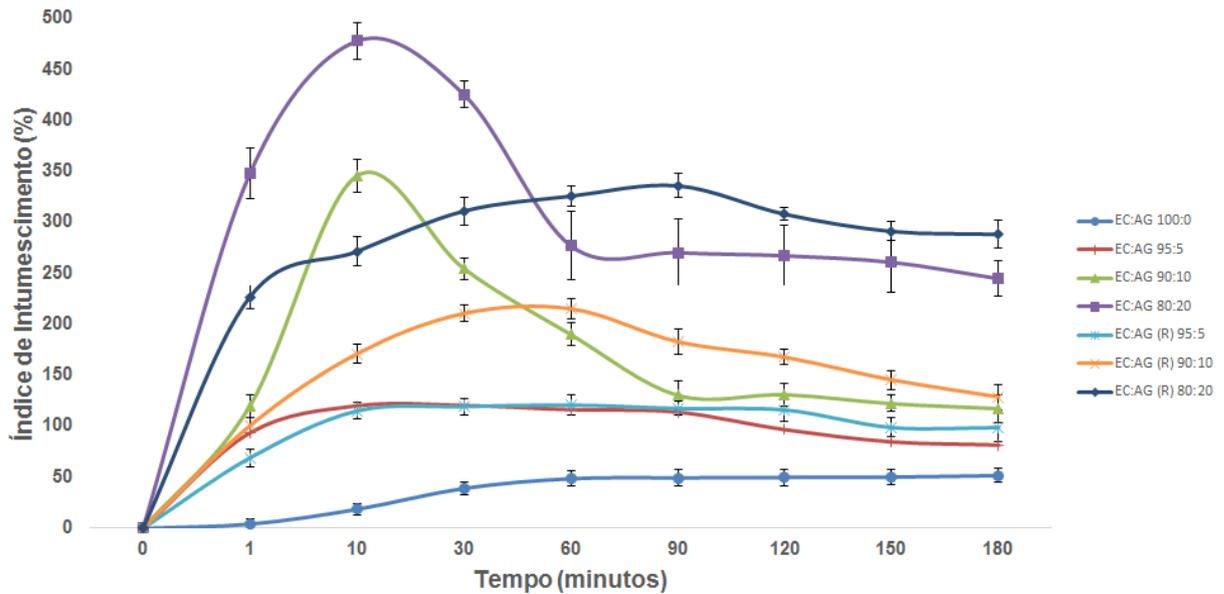


Figura 8 Índice de Intumescimento em Fluido Intestinal Simulado ao longo do tempo.
Fonte: Dados da pesquisa.

As membranas contendo o biopolímero apresentaram um aumento considerável no li%, nos primeiros minutos, seguida de uma diminuição nos valores de li%, em determinado momento, resultados oriundos da desintegração parcial dos filmes, uma vez que foi observada uma perda de massa. Tal desempenho pode ser associado à alta solubilidade do biopolímero em meio aquoso, proporcionando a passagem do biopolímero das membranas para o meio.

A desintegração das membranas contendo o biopolímero reticulado foi inferior quando comparada com as membranas que continham o biopolímero natural, evidenciando a influência positiva do TMFT na reticulação do biopolímero, o que reduz sua hidrossolubilidade.

A partir da ANOVA, foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) ao comparar as diferentes formulações frente ao controle. Quando submetidos os resultados ao teste de Tukey, foi constatado que apenas a formulação EC:AG 95:05 não apresentou valores estatisticamente significativos. Em contraponto, as formulações EC:AG 90:10, EC:AG 80:20, EC:AG (R) 95:05, EC:AG (R) 90:10, EC:AG (R) 80:20 apresentaram p -valor inferior a 0,05.

Os resultados obtidos nesta pesquisa apresentam semelhança com resultados encontrados por Rabito *et al.* (2012), ao investigarem o perfil de hidratação de filmes produzidos com Eudragit® FS 30 D (polímero pH-dependente) e arabinosilano, evidenciando a relação entre o li%, o pH do meio e a concentração entre os polímeros nas formulações. Além disso, em pesquisa realizada com filmes

produzidos com a associação de Eudragit® RS30D e do pré-biótico α -gluco-oligosacarídeo, foram evidenciados resultados análogos (OLIVEIRA; CAVALCANTI, 2007).

Somado a isso, a mesma relação entre o li%, composição dos filmes e pH do meio foi relatada em pesquisas conduzidas com a adição de biopolímeros em associação a polímeros sintéticos (GABAS; CAVALCANTI, 2003; ZANIN *et al.*, 2017; SGORLA *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2010; BUNHAK *et al.*, 2007a; BUNHAK *et al.*, 2007b).

3.6. Perda de massa por dessecação

A análise de perda de massa foi realizada com o objetivo de verificar a quantidade de perda mássica dos diferentes filmes na presença dos fluídos simulados, a fim de corroborar os dados das análises de índice de intumescimento.

Na Tabela 7, estão apresentados os dados referentes às perdas de massa dos filmes na presença dos FGS e FIS.

Tabela 7 Dados de perda de massa dos filmes em FGS.

Formulação	Perda de massa (FGS)	Perda de massa (FIS)
EC:AG 100:00	0.83 (± 0.02)	2.96 (± 0.08)
EC:AG 95:05	0.81 (± 0.01)	2.84 (± 0.17)
EC:AG 90:10	2.88 (± 0.02)	9.81 (± 0.11)
EC:AG 80:20	6.07 (± 0.25)	18.30 (± 0.54)
EC:AG (R) 95:05	0.85 (± 0.04)	6.29 (± 0.014)
EC:AG (R) 90:10	0.96 (± 0.01)	8.34 (± 0.12)
EC:AG (R) 80:20	3.31 (± 0.03)	15.19 (± 0.18)

A partir da ANOVA, foram observadas diferenças significativas ($p < 0,05$) ao comparar as diferentes formulações frente ao controle, em ambos os fluídos simulados. Entretanto, ao submeter os dados de perda de peso, na presença do FGS, ao teste de múltipla comparação de Tukey, apenas o controle (EC:AG 100:00) versus as proporções EC:AG 90:10; EC:AG 80:20 e EC:AG (R) 80:20 foram estatisticamente significativas, apresentando p -valor de 0,0000 para ambas as comparações. Já para os dados de perda de peso, na presença do FIS, o teste de Tukey evidenciou que apenas a formulação EC:AG 95:05 não apresentou valores estatisticamente significativos. Oposto a isso, as formulações EC:AG 90:10, EC:AG 80:20, EC:AG (R) 95:05, EC:AG (R) 90:10, EC:AG (R) 80:20 apresentaram p -valor de 0,0000.

3.7. Espectroscopia de absorção no infravermelho (FT-IR)

A Figura 9, Figura 10 e Figura 11 apresentam os espectros de infravermelho médio das diferentes formulações na faixa espectral de 600 a 4000 cm^{-1} . No espectro do filme controle EC (Figura 9C), a banda observada na região de 3500 cm^{-1} evidencia o estiramento OH. Já o grupo funcional CH_3 , apresenta vibrações na região de 1375 e 1450 cm^{-1} . Em 1050 cm^{-1} , é observado o estiramento C-O-C do éter cíclico (FERNÁNDEZ-PÉREZ *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2015, SILVERSTEIN, 2005; PAVIA, 2010).

A Figura 9A evidencia as bandas de vibração características do biopolímero. Em 776 cm^{-1} , é observada a banda oriunda da deformação angular de $-(\text{CH}_2)_{(n)}$ (deformação angular de cadeia). Na região entre 1000 e 1100 cm^{-1} , é observada uma banda intensa pela sobreposição de bandas características de polissacarídeos, sendo atribuídas ao estiramento simétrico de C-O, às ligações glicosídicas C-O-C, deformação angular C-O-H, deformação axial C-O e deformação axial C-O-C (SILVERSTEIN, 2005; PAVIA, 2010; SÓCRATES, 2004). Vibrações de estiramento C-H são evidenciadas em duas bandas, em 2849 e 2919 cm^{-1} ; já as vibrações de estiramento axial da ligação entre oxigênio e hidrogênio do grupo OH, mostram uma banda larga na região entre 3000-3500 cm^{-1} (SILVERSTEIN, 2005; PAVIA, 2010). É observada uma banda, em 1651 cm^{-1} , referente ao estiramento dos anéis de galactose e, em 1423 cm^{-1} , referente à deformação simétrica dos grupos CH_2 (SILVERSTEIN, 2005; SÓCRATES, 2004).

O espectro de FT-IR do TMFT é apresentado na Figura 9D; nele, é possível verificar duas bandas características, sendo uma em 974 e 1098 cm^{-1} , às quais são atribuídas as vibrações P-O-P. Somado a isso, as vibrações de estiramento do grupo P=O resultam em uma banda em 1163 cm^{-1} . Já em 1293 cm^{-1} , é observada a banda relativa às vibrações do grupamento $\text{O}_3\text{-P=O}$ (SILVERSTEIN, 2005; PAVIA, 2010).

Na Figura 9B, observa-se a soma das bandas percebidas nos espectros do TMFT e da AG. É notável a presença das bandas 974, 1100, 1163 e 1293 cm^{-1} , características do TMFT, presentes na amostra de AG reticulada, evidenciando o sucesso da reação de reticulação.

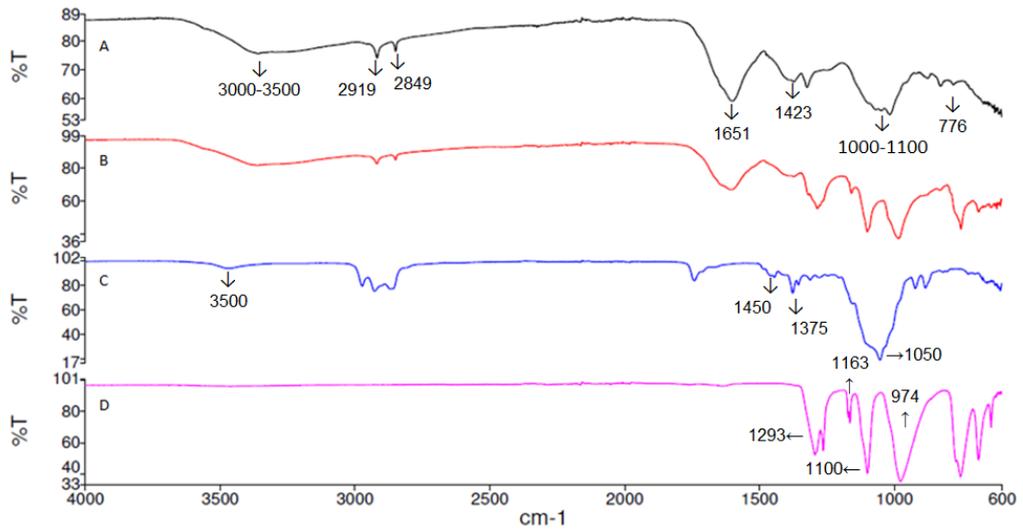


Figura 9 Espectro de absorção IV-FT controles. a) AG b) AG (R) c) EC:AG 100:00 d) TMFT.
Fonte: Dados da pesquisa.

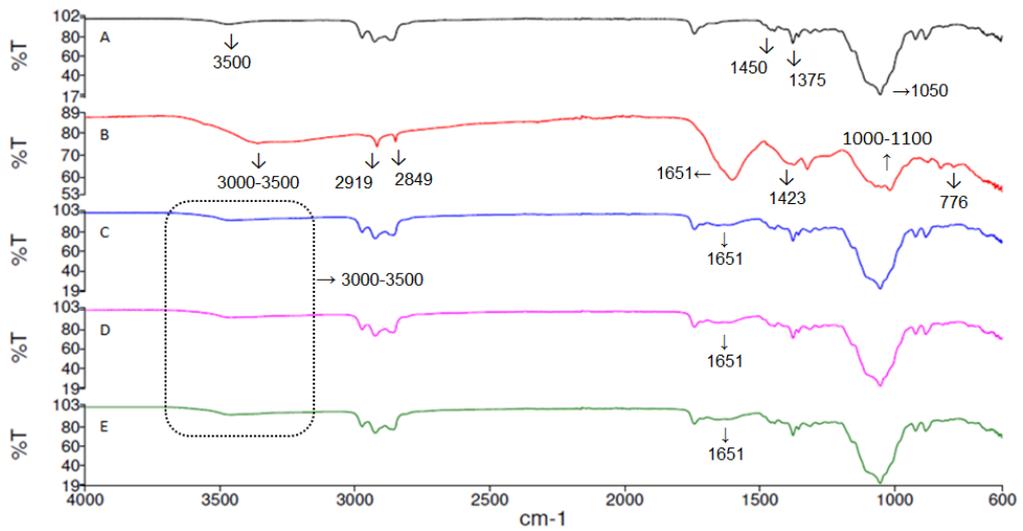


Figura 10 Espectro de absorção IV-FT das diferentes formulações. a) EC:AG 100:00 b) AG c) EC:AG 95:05 d) EC:AG 90:10 e) EC:AG 80:20.
Fonte: Dados da pesquisa.

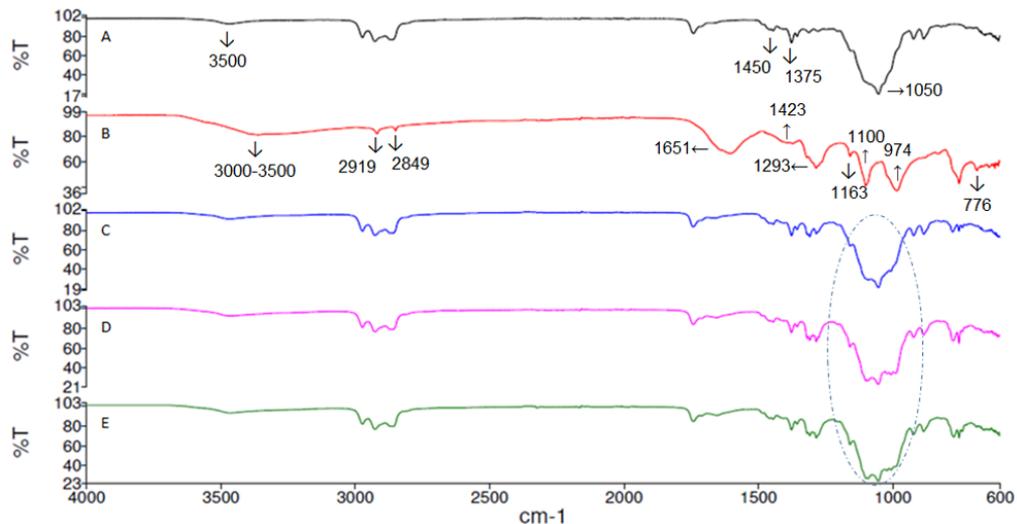


Figura 11 Espectro de absorção IV-FT das diferentes formulações. a) EC:AG 100:00 b) AG (R) c) EC:AG (R) 95:05 d) EC:AG (R) 90:10 e) EC:AG (R) 80:20.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao analisar as Figura 10C, Figura 10D e Figura 10E, é notável a presença das bandas da EC, bem como da AG, principalmente, o surgimento da banda em 1651 cm^{-1} e o alargamento da banda na região entre $3000\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$, que são características do polissacarídeo, comprovando, assim, a presença dos dois polímeros. Já ao observar as Figura 11C, Figura 11D e Figura 11E, são percebidas as bandas características da EC, da AG, bem como do TMFT, propiciando destaque à sobreposição das bandas características de cada composto, na região entre $974\text{-}1163\text{ cm}^{-1}$, em que é observada a intensificação das bandas, conforme aumenta a concentração do polissacarídeo reticulado. Isso corrobora a boa homogeneidade entre os três constituintes das formulações.

Codagnone *et al.* (2004) relatam o mesmo ocorrido em estudo com goma guar reticulada com TMFT. Sgorla *et al.* (2004) observaram espectros semelhantes ao reticular ácido hialurônico com TMFT.

O somatório desses resultados é valioso, visto que, desse modo, comprovam-se as características vibracionais dos compostos presentes em cada formulação. Além do mais, mostram que houve apenas a interação física entre os componentes das formulações, não havendo incompatibilidade entre eles, uma vez que não foi observado deslocamento de bandas.

3.8. Análises térmicas (TG) e (DSC)

A Figura 12 apresenta os termogramas de TGA das diferentes formulações, obtidos sob atmosfera inerte na faixa de temperatura de 30 a 600°C. O filme controle EC:AG 100:00 apresentou uma perda de massa de 94,9584%, sendo a maior perda de massa de todas as formulações. Já a análise térmica do polissacarídeo, apresentou uma perda de massa de apenas 55,2653%, mostrando sua alta estabilidade térmica.

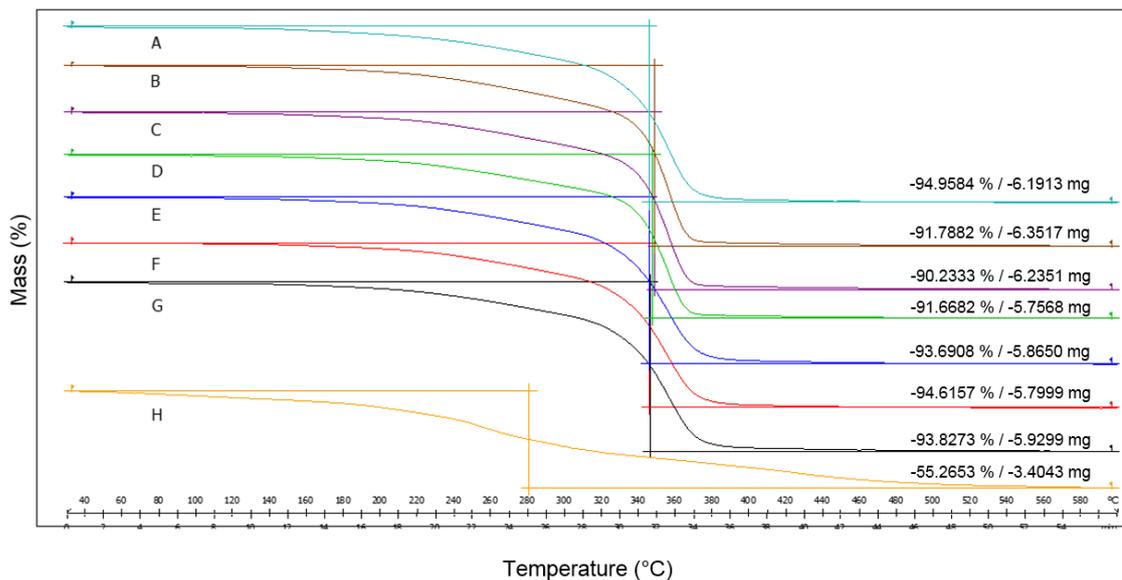


Figura 12 Termogramas das amostras de filmes nas composições: A) EC:AG 100:00; B) EC:AG 95:05; C) EC:AG 90:10; D) EC:AG 80:20; E) EC:AG (R) 95:05; F) EC:AG (R) 90:10; G) EC:AG (R) 80:20; H) AG.

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao avaliar o perfil de perda de massa das diferentes composições poliméricas, é notável que a adição do polissacarídeo conferiu maior estabilidade térmica, visto que todas as associações poliméricas apresentaram perdas de massas menores que o filme controle EC:AG 100:00. Conforme apresentado na Figura 12, o perfil de decomposição das membranas, contendo o polissacarídeo reticulado, demonstra que a reticulação proporcionou uma estabilidade térmica maior, haja vista a perda de massa inferior às membranas produzidas com o polissacarídeo natural. As formulações EC:AG 95:05, EC:AG 90:10 e EC:AG 80:20 apresentaram perda de massa final de 93,6683%, 94,6683%, 93,8238%, respectivamente, ao passo que as formulações EC:AG (R) 95:05, EC:AG (R) 90:10 e EC:AG (R) 80:20 apresentaram uma perda de massa de 91,7790%, 90,2362%, 90,2362%, respectivamente.

As curvas de TGA, para todas as formulações, revelam dois estágios de degradação das amostras; o primeiro estágio evidencia o início da decomposição em torno de 320°C e o segundo, em 375°C, obtendo perda de massa quase que na totalidade. Concordando com resultados encontrados por Alves *et al.* (2010), ao avaliarem filmes contendo etilcelulose e α -glucoligossacarídeo, foi possível observar a decomposição completa em torno de 380°C. Sgorla *et al.* (2016) também obtiveram resultados semelhantes, nos quais observaram o primeiro estágio de degradação em torno de 319,5% e, chegando ao fim, em torno de 360,20%.

Para todas as composições poliméricas, nas curvas de DSC, apresentadas na Figura 13, observa-se um evento acentuado na região de 360°C. Ao comparar as formulações contendo o polissacarídeo reticulado com as formulações com o polissacarídeo natural, é possível verificar que a reticulação proporcionou maior estabilidade térmica, haja vista a redução na intensidade desse evento. Além do mais, as curvas de DSC corroboram os resultados obtidos na análise de TGA, confirmando como temperatura de degradação das membranas a faixa de 300°C a 380°C. Resultados similares foram obtidos por Alves *et al.* (2010), que relataram a decomposição final em 355°C. Ao observar a curva de DSC do polissacarídeo, é possível notar um evento endotérmico em 210°C e um segundo evento endotérmico em 425°C. A partir desses achados, é possível constatar que as membranas se apresentaram termicamente estáveis.

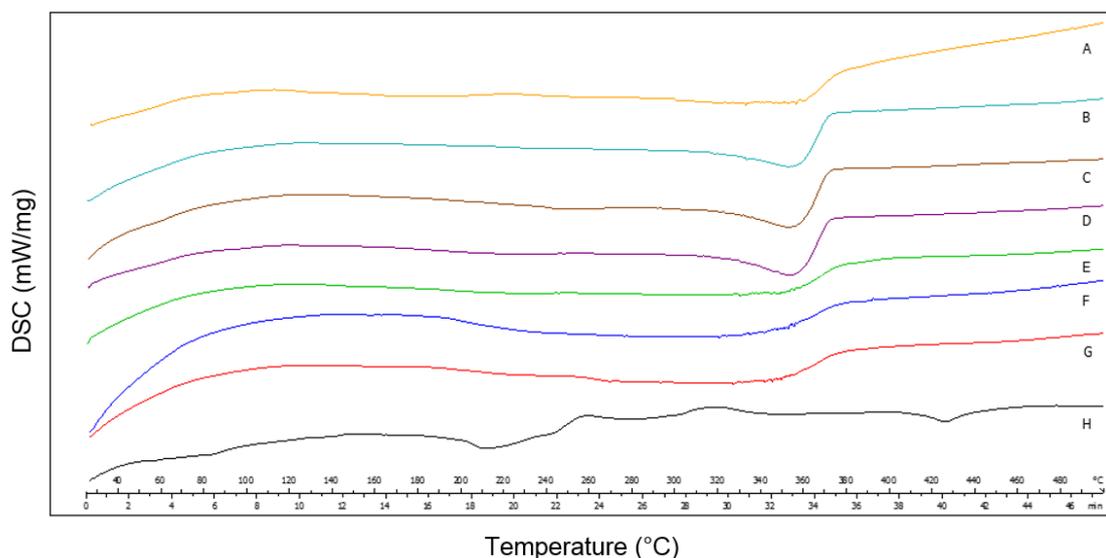


Figura 13 Curvas de DSC das amostras de filmes nas composições: A) EC:AG 100:00; B) EC:AG 95:05; C) EC:AG 90:10; D) EC:AG 80:20; E) EC:AG (R) 95:05; F) EC:AG (R) 90:10; G) EC:AG (R) 80:20; H) AG.

Fonte: Dados da pesquisa.

O perfil de decomposição obtido com as análises de DSC e TGA, demonstra que as composições poliméricas avaliadas são termicamente estáveis até pelo menos 200°C, visto que nenhum grande evento térmico ocorreu até essa faixa de temperatura. Desse modo, pode-se considerar as formulações aptas para a utilização em revestimentos, visto que a temperatura utilizada nos processos de revestimento não ultrapassa 60°C.

3.9. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As análises das micrografias eletrônicas de varredura das películas podem ser observadas na Figura 14. De acordo com as micrografias da Figura 14A, é possível observar que praticamente não houve alterações morfológicas nas membranas das diferentes formulações quando comparadas ao filme controle (EC 100:00 AH) secas.

Nas amostras que foram imersas em FGS, Figura 14B, observa-se uma superfície levemente heterogênea, que pode ser relacionada à adição do biopolímero. Ao comparar as diferentes formulações, é possível notar que, com o acréscimo de biopolímero, ocorre a intensificação das rugosidades na membrana.

Ao analisar as amostras imersas em FIS, Figura 14C, nota-se a intensificação da heterogeneidade das membranas em comparação às amostras imersas em FGS, com um grande desarranjo da malha polimérica, evidenciado por meio de poros na membrana. Isso está relacionado à ionização dos grupos COO⁻, que ocorre em pH próximo ao alcalino, proporcionando, assim, a expansão da malha polimérica, além de possibilitar a migração da arabinogalactana para o meio.

Somado ao discutido acima, ao comparar as membranas produzidas com a arabinogalactana natural e reticulada, é observado que há uma diferença no comportamento morfológico das membranas produzidas com cada biopolímero, sendo que as membranas produzidas com arabinogalactana reticulada apresentaram uma menor quantidade de poros. Isso sugere que a reticulação do biopolímero proporcionou uma redução à abertura da malha polimérica, possibilitando, assim, uma redução da migração de biopolímero para o meio.

Já ao comprar as membranas com as diferentes concentrações de biopolímero, tanto imersas em FGS e FIS, é notado que, com o aumento da concentração do biopolímero, ocorre também uma intensificação das alterações morfológicas. Isso pode ser relacionado à hidrossolubilidade do biopolímero.

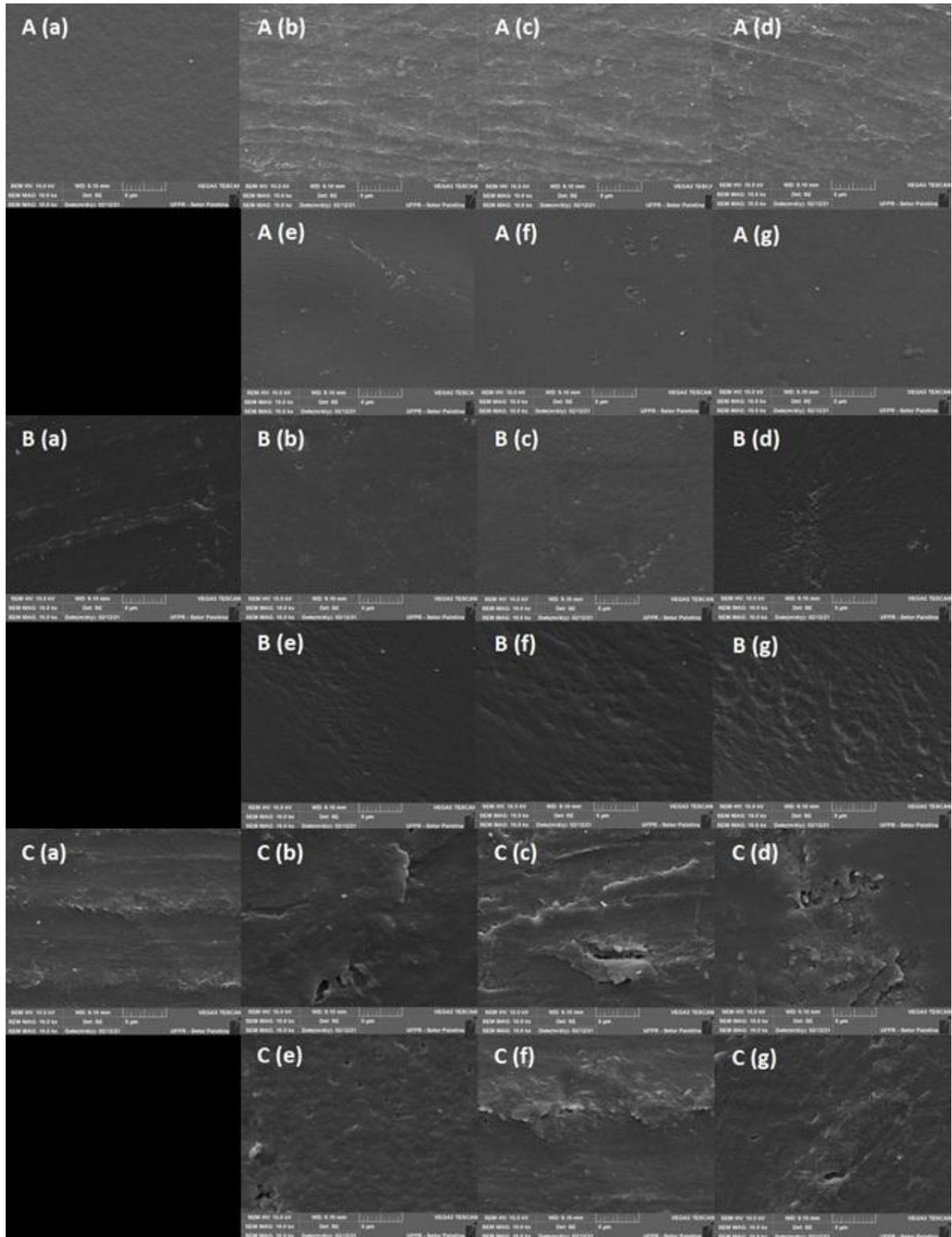


Figura 14 Micrografias das diferentes formulações, com ampliação de 10 kx. A) Filmes secos; B) Filmes após imersão em FGS; C) Filmes após imersão em FIS; a) EC:AG 100:00; b) EC:AG 95:05; c) EC:AG 90:10; d) EC:AG 80:20; e) EC:AG (R) 95:05; f) EC:AG (R) 90:10; g) EC:AG (R) 80:20.

Fonte: Dados da pesquisa.

3.10. Difração de raios-X (DRX)

A técnica de difração de raios-X fornece dados valiosos para a caracterização de materiais. No ramo biomédico e farmacêutico, é amplamente utilizada no desenvolvimento de novos materiais destinados à área médica e formulações farmacêuticas (NOVO *et al.*, 2006; CONZ *et al.*, 2010, FONSECA FILHO; LOPES, 2014). A partir do padrão de difração fornecido pela técnica de DRX, é possível inferir a estrutura cristalina ou amorfa do material analisado (CULLITY, 1956).

Consoante com os difratogramas apresentados na Figura 15 é possível verificar que o filme controle (Figura 15A) apresentou caráter amorfo, bem como os filmes das formulações com biopolímero não reticulado (Figura 15B, Figura 15C, Figura 15D). Em oposição a isso, os filmes produzidos com o biopolímero reticulado (Figura 15E, Figura 15F, Figura 15G) apresentaram dois pequenos picos na região de $31,5^\circ$ e $45,5^\circ$ (2-theta), sugerindo que estes filmes apresentaram uma conformação mais cristalina que as demais formulações.

Sgorla *et al.* (2016) também obtiveram resultados semelhantes, nos quais foi possível observar uma natureza mais cristalina na formulação, contendo ácido hialurônico reticulado em maior concentração. Tal fato pode ser atribuído à modificação química e estrutural ocasionada pela reação de reticulação com o trimetafosfato de sódio, o que resulta em um princípio de organização das moléculas.

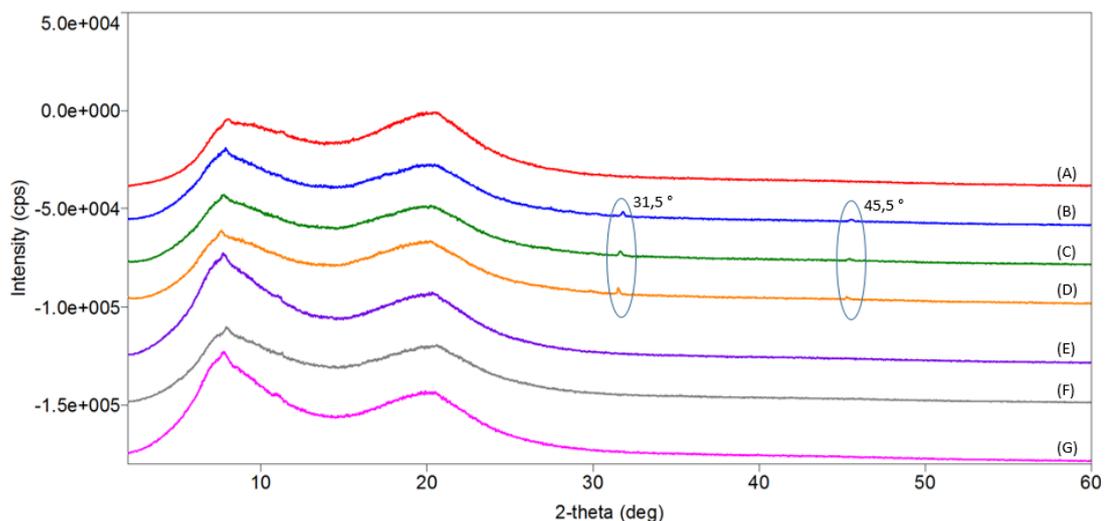


Figura 15 Difratogramas DRX das diferentes formulações. A) EC:AG 100:00 B) EC:AG (R) 95:05 C) EC:AG (R) 90:10 D) EC:AG (R) 80:20 E) EC:AG 95:05 F) EC:AG 90:10 G) EC:AG 80:20.

Fonte: Dados da pesquisa.

4 CONCLUSÃO

A associação de polímeros naturais juntamente com polímeros sintéticos tem se tornado cada vez mais uma valiosa opção de ferramenta para a modulação da liberação de fármacos. Em suma, a presente pesquisa revelou a presença de polissacarídeo nas folhas de *Pereskia aculeata* Miller, bem como ser possível sua extração. Além disso, foi possível produzir filmes contendo o polissacarídeo extraído da planta.

As análises de infravermelho revelaram o sucesso na reação de reticulação, fato evidenciado pela presença das bandas características do TMFT nas membranas contendo o polissacarídeo reticulado. Somado a isso, a análise de DRX mostrou um início de organização na malha polimérica, evidenciado pelo surgimento de dois pequenos picos nos difratogramas das amostras reticuladas. Também foi possível constatar que todas as formulações apresentaram boa estabilidade térmica, possibilitando sua utilização em processos de revestimento onde se empregam temperaturas.

Na avaliação visual e de espessura, foi demonstrado que a adição de polissacarídeo proporcionou um aumento para a espessura das membranas, bem como o escurecimento e redução da flexibilidade. Também, foi observada a redução de transparência, por meio da análise espectrofotométrica. Todavia, essas alterações não impactaram a performance das formulações, como observado nas análises de TVA e li%.

Na análise de TVA, foi constatado o aumento significativo na taxa de transmissão de vapor de água, bem como foi observado o aumento nos índices de intumescimento, conforme o aumento da concentração do polissacarídeo. Esses achados são efetivados pelo fato de aumentar o número de grupos hidroxila, elevando, assim, a hidrossolubilidade da membrana, o que resulta em uma migração de polissacarídeo para o meio. Somado a isso, as análises de índice de intumescimento e perda de massa evidenciaram o aumento no índice de intumescimento e, conseqüentemente, um aumento na perda de massa, conforme ocorre a elevação da concentração de arabinogalactana. Esse fato pode ser relacionado à migração da arabinogalactana para o meio, o que é comprovado pelos ensaios de MEV, que evidenciaram a presença da malha polimérica mais expandida

nas proporções com maior quantidade de arabinogalactana, na presença de pH mais alcalino.

A soma dos achados, nesta pesquisa, sugere que o polissacarídeo arabinogalactana, extraído das folhas de *Pereskia aculeata* Miller, pode ser um biopolímero promissor na utilização de tecnologias de liberação modificada de fármacos.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5.1. Fundamentação Teórica

AHMED, A.; SOUAD, S. Effect of viscosity grades of ethylcellulose on the sustained release properties of indomethacin from its tablets matrix. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Tunisia, v. 2, n. 8, p. 153-156, October, 2008.

AHRABI, S. F.; MADSEN, G.; DYRSTAD, K.; SANDE, S. A.; GRAFFNER, C. Development of pectin matrix tablets for colonic delivery of model drug ropivacaine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 43-52, Março, 2000.

AKCELRUD, L. **Fundamentos da ciência dos polímeros**. 1ª Ed., Barueri, São Paulo. Manole. 2007.

ALBANEZ, R. **Recobrimento gastrorresistente de pellets de diclofenaco de sódio em leite fluidizado tipo wurster**. Orientador: Osvaldir Pereira Taranto. 2012. 159 f. Dissertação (Mestrado em engenharia química) – Departamento de Engenharia de Processos, Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Química, Campinas, 2012.

ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 10ª Ed., 2013.

ALMEIDA, M. E. F. *et al.* Caracterização química das hortaliças não-convencionais conhecidas como Ora-pro-nobis. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 30, n. 1, p. 431-439, Junho, 2014.

ALMEIDA, M. E. F.; CORRÊA, A. D. Utilização de cactáceas do gênero Pereskia na alimentação humana em um município de Minas Gerais. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 42, n. 4, p. 751-756, abril, 2012.

ALVES, B. R. V.; REIS, A. V.; REIS, A. L.; CAVALCANTI, O. A. Caracterização de Filmes Isolados de Etilcelulose: Avaliação das Propriedades de Hidratação e Permeabilidade. **Latin American Journal of Pharmacy**, Buenos Aires, v.29, n.4, p.586-93, Novembro, 2010.

ALZUGARAY, D & ALZUGARAY, K. **Enciclopédia de Plantas Brasileiras**. São Paulo: Editora Três, 1988. 300p.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 6ª Ed. Brasília, 2019.

ASPINAL, G. O. **Biogenesis of Plant Cell Wall Polysaccharides**. New York: Academic Press, 1973. p. 95-115.

ASPINALL, G. O. Gums and mucilages. **Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry**, v. 24, p. 333-379, 1969.

ASPINALL, G. O. **The Polysaccharides**. New York: Academic Press, 1982.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

AUTISSIER, A.; LE VISAGE, C.; POUZET, C.; CHAUBET, F.; LETOURNEUR, D. Fabrication of porous polysaccharide-based scaffolds using a combined freeze-drying/cross-linking process. **Acta Biomaterialia**, v. 6, n.6, p. 3640-3648, março, 2010.

BECK, R. C. R.; POHLMANN, A. R.; BENVENUTTI, E. V.; COSTA, T. D.; GUTERRES, S. S. Nanostructure-Coated Diclofenac-Loaded Microparticles: Preparation, Morphological Characterization, In Vitro Release and In Vivo Gastrointestinal Tolerance. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 6A, p. 1233-1240, dez, 2005.

BERK, Z. **Braverman's introduction to the biochemistry of foods**. 1. ed. Amsterdam: Elsevier, 1976.

BERTUZZI, M. A.; VIDAURRE, E. F.; ARMADA, M. GOTTIFREDI, J. C. Watervapor permeability of edible starch based films. **Journal of Food Engineering**, v.80, n.3, p.972-978, june, 2007.

BORTOLIN, A.; AOUADA, F.A.; MOURA de, M.R.; RIBEIRO, C.; LONGO, E.; MATTOSO, L.H.C. Application of polysaccharide hydrogels in adsorption and controlled-extended release of fertilizers processes. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 123, p. 2291-2298, august, 2012.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Manual de hortaliças não-convencionais**. Brasília: Mapa/ACS, 2010, 92 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Alimentos Regionais Brasileiros**. Brasília, DF, n. 21, p. 140, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira**. Brasília, DF, p. 120, 2004.

BRITO, G. F.; AGRAWAL, P.; ARAÚJO, E. M.; MÉLO T. J. A. Biopolímeros, Polímeros Biodegradáveis e Polímeros Verdes. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, Campina Grande, v. 6, n. 2, p. 127-139, dezembro, 2011.

BUNHAK, E. J.; MENDES, E. S.; PEREIRA, N. C.; CAVALCANTI, O. A. Influência do Sulfato de Condroitina na Formação de Filmes Isolados de Polimetacrilato: Avaliação do Índice de Intumescimento e Permeabilidade ao Vapor d'água. **Química Nova**, São Paulo, v.30, n.2, p.312-317, abril, 2007a.

BUNHAK, E. J.; MENDES, E. S.; PEREIRA, N. C.; CAVALCANTI, O. A. Influência do Sulfato de Condroitina na Formação de Filmes Isolados de Etilcelulose. Avaliação das Características de Hidratação e Permeabilidade. **Latin American Journal of Pharmacy**, La Plata, v.26, n.1, p.89-95, janeiro, 2007b.

BUTTERWORTH, C. A.; WALLACE, R. S. Molecular phylogenetics of the leafy cactus genus *Pereskia* (Cactaceae). **Systematic Botany**, v. 30, n. 4, p. 800-808, outubro, 2005.

CAPEK, P.; MATULOVÁ, M.; NAVARINI, L.; SUGGI-LIVERANI, F. Structural features of an arabinogalactan-protein isolated from instant coffee powder of *Coffea arabica* beans. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, p. 180-185, march, 2010.

CAREY, P. R. **Biochemical Application of Raman and Resonance Raman Spectroscopy**. Academic Press, New York, 1992.

CAVALCANTI, O. A.; MOOTER, G. V. Den; CARAMICOSOARES, I.; KINGET, R. Polysaccharides as Excipients for Colon-Specific Coatings. Permeability and Swelling Properties of Casted Films. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, v.28, n.2, p.157-164, august, 2002.

CAVALCANTI, O. A.; SILVA, C. C. da; PINEDA, E. A. G.; HECHENLEITNER, A. A. W. Synthesis and Characterization of Phosphated Crosslinked Chondroitin Sulfate: Potential Ingredient for Specific Drug Delivery. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, La Plata, v. 24, n.2, p.1-5, junio, 2005.

CHANDRA, R.; RUSTGI, R. Biodegradable polymers. **Progress in Polymer Science**, New York, v. 5, n.12, p. 1273-1335, October , 1998.

CHOURASIA, M. K., JAIN, S. K., Pharmaceutical approaches to colon target drug delivery systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 33-66, October, 2003.

CIPRIANI, T. R.; MELLINGER, C. G.; BERTOLINI, M. L.C.; BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; MARQUES, M. C. A.; GORIN, P. A. J.; SASSAKI, G. L.; IACOMINI, M. Gastroprotective effect of a type I arabinogalactan from soybean meal. **Food Chemistry**, v. 115, p. 687-690, July, 2009.

CODAGNONE, A. F.; HECHENLEITNER, A. A. W.; PINEDA, E. A. G.; CAVALCANTI, O. A. Goma Guar Fosfatada: Potencial Excipiente no Desenvolvimento de Filmes Isolados de Etilcelulose. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, La Plata, v.23, n.4, p.448-452, Junio, 2004.

COLLETT, J; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. In: AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 299-313.

CONZ, M. B. *et al.* Caracterização físico-química de 12 biomateriais utilizados como enxertos ósseos na Implantodontia. **Implant News**, v. 7, p. 541-546, Julho, 2010.

COSTA, P., LOBO, J. M. S. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, Lisboa, v. 59, n. 4, p. 181-190, Junho, 1999.

CULLITY, B. D. **Elements of X-Ray Diffraction**. Reading, Massachusetts. Addison-Wesley Publishing Company, Inc., 1956.

D'ADAMO, P. Larch arabinogalactan is a novel immune modulator. **Journal of Naturopathic Medicine**, v. 4, p. 32-39, 1996.

DELGOBO, C. L., GORIN, P. A. J., TISCHER, C. A., IACOMINI, M. The free reducing oligosaccharides of angico branco (*Anadenanthera colubrina*) gum exudate: Na aid for structural assignments in the heteropolysaccharides. **Carbohydrate Research**, v. 320, p. 167-175, February, 1999.

DIALLO, D.; PAULSEN, B. S.; LILJEBÄCK, T. H. A.; MICHAELSEN, T. E. The malian medicinal plant *Trichilia emetica*; studies on polysaccharides with complement fixing ability. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 84, n. 2-3, p. 279-287, February, 2003.

DION, C.; CHAPPUIS, E.; RIPOLL, C. Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials. **Nutrition & Metabolism**, v.13, n. 28, p. 1-11, April, 2016.

DITTMER, M.; DURRANI, M.; LEHMANN, K. Acrylic polymers: A review of pharmaceutical applications. **S. T. P. Pharma Science**, v. 7, p. 403-437, June, 1997.

DO NASCIMENTO, G. E.; CORSO, C. R.; WERNER, M. F. DE P.; BAGGIO, C. H.; IACOMINI, M.; CORDEIRO, L. M.C. Structure of an arabinogalactan from the edible tropical fruit tamarillo (*Solanum betaceum*) and its antinociceptive activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 116, p. 300-306, February, 2015.

DRUGBANK. Sodium Trimetaphosphate. Disponível em: <https://chemicalize.com/app/calculation/sodium%20trimetaphosphate>. Acesso em: 03 fev. 2020.

DUARTE, M. R.; HAYASHI, S. S. Estudo anatômico de folha e caule de *Pereskia aculeata* Mill. (Cactaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 2, p. 103-109, Junho, 2005.

EMEJE M. O., KUNLE O. O., OFOEFULE S. I. Compaction Characteristics of Ethylcellulose in the Presence of Some Channeling Agents: Technical Note. **AAPS PharmSciTech**, v. 58, n. 7 (3), p. E1-E4, September, 2006.

ENGLYST, H. N.; HAY, S.; MACFARLANE, G. T. Polysaccharide breakdown by mixed populations of human faecal bacteria. **FEMS Microbiology Letters**, v. 45, n. 3, p. 163-171, June, 1987.

FANG, Y., WANG, L., LI, D. Preparation of crosslinked starch microspheres and their drug loading and releasing properties. **Carbohydrates Polymers**, v. 74, p.379-384, November, 2008.

FDA, **Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations**, 2002.

FELTON, L. A. Mechanisms of polymeric film formation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 457, p. 423-27, December, 2013.

FERNÁNDEZ-PÉREZ, M., VILLAFRANCA-SÁNCHEZ, M., FLORES-CÉSPEDES, F., DAZA-FERNÁNDEZ, I. Ethylcellulose and lignin as bearer polymers in controlled

release formulations of chloridazon. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 1672-79, February, 2011.

FERREIRA, A.O.; VILLANOVA, J. **Excipientes e adjuvantes farmacotécnicos**. São Paulo: 2006.

FINCHER, C. B.; STONE, B. A.; CLARKE, A. E. Arabinogalactan-proteins: structure, biosynthesis and function. **Annual Review of Plant Physiology**, v. 34, p. 47-70, 1983.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. São Paulo: Edusp, 2003. p. 413-491.

FONSECA FILHO, H. D.; LOPES, G. A. C. Avanços em caracterização de amostras sólidas cristalinas através de Difractometria de Raios-X. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 3, n. 1, p. 31-45, Janeiro, 2013.

FRANCHETTI, M. S.; MARCONATO, J. C. Polímeros biodegradáveis – uma solução parcial para diminuir a quantidade dos resíduos plásticos. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 811-816, Julho, 2006.

FRAUSTO DA SILVA, J.J.R., WILLAMS, R.J.P. **The biological chemistry of the elements. The Inorganic Chemistry of Life**. Clarendon Press, Oxford: 1997.

FREITAS, F. *et al.* Characterization of an extracellular polysaccharide produced by a *Pseudomonas* strain grown on glycerol. **Bioresouce Technology**, v. 100, p. 859-865, Agosto, 2009.

GABAS, V.G.S.; CAVALCANTI, O.A. Influência da adição de goma arábica em filmes isolados de polímero acrílico. Estudo das propriedades de intumescimento e de permeabilidade. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.39, n.4, p. 441-448, Dezembro, 2003.

GLIKO-KABIR, I.; YAGEN, B.; PENHASI, A.; RUBINSTEIN, A. Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery. I. Preparation and physicochemical characterization. **Journal of Controlled release**, v. 63, p. 121-127, January, 2000.

GORBACH, S. L. **Microbiology of the Gastrointestinal Tract**. BARON S, E. Galveston, Texas: University of Texas Medical Branch at Galveston. 4th 1996.

GUO, J.X., GRAY, D.G. Preparation, characterization and mesophase formation of esters of ethyl cellulose and methylcellulose. **Journal of Polymer Science**, p. 889-896, January, 1994.

HAUER, J., ANDERER, F. A. Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from *Larix occidentalis*. **Cancer Immunol Immunother**, v. 36, n. 4, p.237-344, January, 1993.

HE, W.; DU, Q.; CAO, D.-Y.; XIANG, B.; FAN, L.-F. Study on colon-specific pectin/ethylcellulose film-coated 5-fluorouracil pellets in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 348, n. 1-2, p. 35-45, February, 2008.

HENG, P. W. S.; CHAN, L. W.; ONG, K. T. Influence of storage conditions and type of plasticizers on ethylcellulose and acrylate films formed from aqueous dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 334-44, September, 2003.

HIJAZI, M., VELASQUEZ, S. M., JAMET, E., ESTEVEZ, J. M.; ALBENNE, C. An update on post-translational modifications of hydroxyproline-rich glycoproteins: toward a model highlighting their contribution to plant cell wall architecture. **Frontiers in Plant Science**, August, 2014.

JACKSON, C.; OFOEFULE, S. Use of xanthan gum and ethylcellulose in formulation of metronidazole for colon delivery. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 2, p. 11-20, January, 2011.

JAHANBIN, K. *et al.* Isolation, purification and characterization of a new gum from *Acanthophyllum bracteatum* roots. **Food Hydrocolloids**, Oxford, v. 27, n. 1, p. 14-21, May, 2012.

JONES, J. K. N.; SMITH, F. Plant gums and mucilages. **Advances in Carbohydrate Chemistry & Biochemistry**, New York, v. 4, p. 243-251, 1949.

KARDOŠOVÁ, A.; EBRINGEROVÁ, A.; ALFÖLDI, J.; NOSÁL'OVÁ, G.; MATÁKOVÁ, T.; HRÍBALOVÁ, V. Structural features and biological activity of an acidic polysaccharide complex from *Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt. **Carbohydrate Polymers**, v. 57, n. 2, p. 165-176, August, 2004.

KASEMSUWAN, T.; BAILE, T.; JANE, J. Preparation of clear noodles with mixtures of tapioca and high-amylase starches. **Carbohydrate Polymers**, v. 32, n. 3-4, p. 301-312, August, 1998.

KATIKANENI, P. R.; UPADRASHTA, S. M.; NEAU, S. H.; MITRA, A. K. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 123, n. 1, p. 119-125, August, 1995.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANING, J. L. **Teoria e prática na indústria farmacêutica**. Vol. II. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001.

LAI, L. H., KENDAL, P., CRAIG, D. Q. M. Characterisation of the thermal properties of ethylcellulose using differential scanning and quasi-isothermal calorimetric approaches, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 386, p. 178-184, November, 2010.

LEE, L.W.; HUNG, S. F.; LIN, H. L.; HO, H. O.; SHEU, M. T. Development of Timely Controlled-Release Systems for Chronotherapy of Propranolol with Minimization of the pH Effect in the Simulated Gastrointestinal Medium. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 21, n. 1, p. 115-125, March, 2013.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger princípios de bioquímica**. 4.ed. São Paulo: Sarvier. p. 1202, 2006.

LI, J. M.; NIE, S. P. The functional and nutritional aspects of hydrocolloids in foods. **Food Hydrocolloid**, n. 53, p. 46-61, February, 2016.

LI, X., JIANG, F., NI, X., YAN, W., FANG, Y., CORKE, H., XIAO, M. Preparation and characterization of konjac glucomannan and ethyl cellulose blend films. **Food Hydrocolloids**, v. 44, p. 229-36, February, 2015.

LIANG, F., HU, C., HE, Z., PAN, Y. An arabinogalactan from flowers of *Chrysanthemum morifolium*: Structural and bioactivity studies. **Carbohydrate Research**, v. 387, p. 37-41, September, 2014.

LIMA JUNIOR, F. A.; CONCEIÇÃO, M. C.; VILELA DE RESENDE, J.; *et al.* Response surface methodology for optimization of the mucilage extraction process from *Pereskia aculeata* Miller. **Food Hydrocolloids**, v. 33, n. 1, p. 38-47, August, 2013.

LIU, H., YANG, X.G., NIE, S.F., WEI, L.L., ZHOU, L.L., TANG, R., PAN, W.S., Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system: screening of formulation variables and in vitro investigation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 332, p.115-124, April, 2007.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S. L; Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, abr./jun., 2005.

LORENZI, H, SOUZA, H.M.; **Plantas ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras**. Nova Odessa: Plantarum. 1995.

LUCCA, A. **Extração, caracterização e aplicação do biopolímero da planta *Pereskia aculeata* miller como auxiliar coagulante/floculante no processo de tratamento de água**. Orientador: Rocha, R. D. C. da. 2017. 74 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Universidade Tecnológica Federal Do Paraná, Pato Branco, 2017.

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

MATOS, V. C. **Gomas endospérmicas de *Delonix regia* e *Schizolobium parahybae***. Orientador: Moreira, R. A . 2000. 113 f. Tese (Doutorado em Bioquímica), Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2000.

MAUSETH, J. D. Anatomical adaptations to xeric conditions in *Maihuenia* (Cactaceae), a relictual, leaf-bearing cactus. **Journal of Plant Research**, v. 112, n. 1107, p. 307-315, 1999.

MCCONNELL, R.; TYSKA, M. J., Myosin-1a powers the sliding of apical membrane along microvillar actin bundles. **The Journal of Cell Biology**, v. 177, n. 4, p. 671-681, mai., 2007.

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, January, 2014.

MERCÊ, A. L. R.; LANDALUZE, J. S.; MANGRICH, A. S.; SZPOGANICZ, B.; SIERAKOWSKI, M. R. Complexes of arabinogalactan of *Pereskia aculeata* and Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , and Ni^{2+} . **Bioresource Technology**, v. 76, n. 1, p. 29-37, January, 2001.

MOURA, E. **Tecnologia de Obtenção de Revestimento Aquoso Gastroresistente para Comprimidos de Bisacodil 5mg – Pré-formulação e Desenvolvimento do Processo de Revestimento**. Orientador: Neto, P. J. R. 2005. 63 f. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2005.

MUHAMMAD, K.; HUSSIN, F.; GHAZALI, Y. C.; KENNEDY, J. F. Effect of pH on phosphorylation of sago starch. **Carbohydrate Polymers**, v. 42, n. 1, p. 85-90, May, 2000.

MURTAZA, G. Ethylcellulose microparticles: a review. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 69, n. 1, p. 11-22, January, 2012.

NOVO, M. M. M., *et al.* Análise por Difração de Raios-X de Ligas do Sistema Ti-Nb-Zr Desenvolvidas para Aplicação Biomédica. **17º CBECIMat – Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciências dos Materiais**, Foz do Iguaçu, PR. 2006.

OLIVEIRA, F. M. DE; CAVALCANTI, O. A. Pré-Bióticos na Formação de Filmes Isolados de Eudragit® RS30D. Avaliação das Propriedades de Intumescimento e Permeabilidade. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 3, p. 325-31, enero, 2007.

OLIVEIRA, L. S., JESUS, L., HECHENLEITNER, A. W., CAVALCANTI, O. A. Películas livres e polímero acrílico contendo β -Ciclodextrina como material potencial para a entrega do cólon: permeabilidade, Propriedade inchaço e análises físico-químicas. **Latin American Journal of Pharmacy**, n.30. v.5, 2011.

PATEL, P.; MADAN, P.; LIN, S. Formulation and evaluation of time-controlled triple-concentric mefenamic acid tablets for rheumatoid arthritis. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 19, n. 3, p. 355-362, January, 2014.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução a Espectroscopia**. 4. ed. Washington: Cengage Learning, 2010.

PEREIRA, O. L.; BARRETO, R.W.; CAVALLAZZI, J. R. P.; BRAUN, U. The mycobiota of the cactus weed *Pereskia aculeata* in Brazil, with comments on the life-cycle of *Uromyces pereskiae*. **Fungal Diversity**, v. 25, p. 127-140, 2007.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p.491-502, out./dez., 2007.

PILLAI, O.; PANCHAGNULA, R. Polymers in drug delivery, **Current Opinion in Chemical Biology**, London, v. 5, p. 447-451, August, 2001.

PINHEIRO, V. A., **Desenvolvimento e avaliação “in vitro” de cápsulas de teofilina de liberação modificada em escala magistral**. Orientador: Consiglieri, V. O. 2005. 181 f. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.

PITT, F. D.; BOING, D.; BARROS, A. A. C. Desenvolvimento histórico, científico e tecnológico de polímeros sintéticos e de fontes renováveis. **Revista da Unifebe**, n. 9, p.1-18, Agosto, 2011.

PLUMIER, Charles. **Nova plantarum americanarum genera**. Paris: J. Boudot, 1703.

PRISTA L. N., ALVES A. C. E MORGADO R. **Tecnologia Farmacêutica**, I Volume, 5ª edição. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa, 1995.

QUIGLEY, E. M. Gut bacteria in health and disease. **Gastroenterol Hepatol (N Y)**, v. 9, n. 9, p. 560-9, September, 2013.

RABITO, M.F.; REIS, A.V.; TAMBOURGI, E.B.; FREITAS, A.R.; CAVALCANTI, O. A. A pH/enzyme-responsive polymer film consisting of Eudragit® FS 30 D and arabinoxylane as a potential material formulation for colon-specific drug delivery system. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.17, n.4, p.429-436, January, 2012.

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

REMYINGTON, G. **A Ciência e a Prática da Farmácia**, 20. ed., Rio de Janeiro: Guanabara, 2004.

ROGERO, S.O; LORENZETTI, S.G; CHIN, G; LUGÃO, A.B., Hidrogel de poli(1-vinil-2-pirrolidona) (PVP) como matriz polimérica para sistema de liberação de fármaco. **Revista Brasileira de Pesquisa e Desenvolvimento**, v. 4, n. 3, parte 2, p. 1447-1449, Agosto, 2002.

ROSIAUX, Y., MUSCHERT, S., CHOKSHI, R., LECLERCQ, B., SIEPMANN, F., SIEPMANN, J. Ethanol-resistant polymeric film coatings for controlled drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 169, p. 1-9, April, 2013.

ROSINA, C. R., BARONI, S., CAVALCANTI, O. A. Avaliação das propriedades de intumescimento e permeabilidade de filmes isolados de polimetacrilato contendo polissacarídeo da raiz de Lótus (*Nelumbo nucifera*). **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.40, n.3, p.425-431, Setembro, 2004.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6.ed. London, UK: Pharmaceutical Press, 2009.

RUBINSTEIN, A. Colonic drug delivery. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 2, n. 1, p. 33-37, Spring, 2005.

SAHA, D., BHATTACHARYA, S., Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: A critical review, **Journal of Food Science and Technology**, v. 47, p. 587-597, December, 2010.

SALYERS, A. A., VERCELLOTTI, J. R., WEST, S. E. H., WILKINS, T. D. Fermentation of mucin and plant polysaccharides by strains of Bacteroides from the human colon. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 33, n.2, p. 319-322, March, 1977.

SANTOS, I. C.; PEDROSA, M. W.; CARVALHO, O. C.; GUIMARÃES, C. D. C.; SILVA, L. S. Ora-pro-nóbis: da cerca à mesa. **Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais – EPAMIG**. Circular Técnica, n.177, 2012.

SANTOS, L. F.; PINEDA, E. A. G.; CELLIGOI, M. A. P. C.; CAVALCANTI, O. A. Levan as a new additive for colon-specific films: A new approach in the use of exopolysaccharides in time-dependent free films (aminoalkyl methacrylate copolymer RS). **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.26, n.5, p.943-948, September, 2013.

SCHEINVAR, L. **Flora Ilustrada Catarinense: Cactaceas**. Itajaí, SC. v. 1, 1995.
SERVERINO, P., SANTANA, M., MALMONGE, S., SOUTO, E. Polímeros usados como sistemas de transporte de princípios ativos. **Polímeros**, v. 21, n.5, p. 361-368, Março, 2011.

SGORLA, D.; ALMEIDA, A.; AZEVEDO, C.; BUNHAK, É. J.; SARMENTO, B.; CAVALCANTI, O. A.; Development and characterization of crosslinked hyaluronic acid polymeric films for use in coating processes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 511, p. 380-389, July, 2016.

SHAO, Z. J.; MORALES, L.; DIAZ, S.; MUHAMMAD, N. A. Drug Release From Kollicoat SR 30D-Coated Nonpareil Beads: Evaluation of Coating Level, Plasticizer Type, and Curing Condition. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v.3, n.2, p.87-96, June, 2002.

SIERAKOWSKI, M. R., *et al.* Location of O-acetyl groups in the heteropolysaccharide of the cactus *Pereskia aculeata*. **Carbohydrate Research**, v. 201, p. 277-284, 1990.

SIERAKOWSKI, M-R.; GORIN, P. A. J.; REICHER, F.; CORRÊA, J. B. C. Some structural features of a heteropolysaccharide from the leaves of the cactus *Pereskia aculeata*. **Phytochemistry**, v. 26, n. 6, p. 1709-1713, 1987.

SILVA JÚNIOR, A. A. *et al.* Pão de ora-pro-nóbis: um novo conceito de alimentação funcional. **Agropecuária Catarinense**, v. 23, n. 1, p. 35-37, Março, 2010.

SILVERSTEIN R. M. *et al.*, **Spectrometric identification of organic compounds**. Editora LTC. 7. ed. 2005.

SIMON, G. L.; GORBACH, S. L. Intestinal flora in health and disease. **Gastroenterology**, v. 86, n. 1, p. 174-93, 1984.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **Int J Pharm**, v. 224, n. 1-2, p. 19-38, August, 2001.

SINHA, V.R., KUMRIA, R., Coating polymers for colon specific drug delivery: acomparative in vitro evaluation. **Acta Farmaceutica**, v. 53, p. 41-47, March, 2003.

SOARES, E. P.; NUNES, E. C. D.; SAIKI, M.; WIEBECK, H. Caracterização de Polímeros e Determinação de Constituintes Inorgânicos em Embalagens Plásticas Metalizadas. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 12, n. 3, p. 206-212, Julho, 2002.

SÓCRATES, G. **Freqüências de grupo de características de infravermelho e Raman: tabelas e gráficos**. New York: John Wiley and Sons, 2004.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C.B. **Química orgânica**. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

SOUTO-MAIOR, J. P.; REIS, A. V.; PEDREIRO, L. N.; CAVALCANTI, O. A. Avaliação da pectina fosfatada aplicada na formação de filmes isolados. Material candidato a novos sistemas para liberação modificada de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n.2, p. 203-213, Junho, 2008.

SOUTO-MAIOR, J., REIS, A., PEDREIRO, L., CAVALCANTI, O. Phosphated crosslinked pectin as a potential excipient for specific drug delivery: preparation and physicochemical characterization. **Polymer International**, v. 59, p. 127-35, October, 2010.

SQUENA, A. P., *et al.* Análise Morfoanatômica de partes vegetativas aéreas de *Pereskia aculeata* Mill., Cactaceae. **Saúde**, v. 2, n. 8, Março, 2014.

STEPHEN, A.M. **Other plant polysaccharides**. In: ASPINALL, G.O. **The polysaccharides**. Academic Press, New York, 1983. p. 97-1 95.

TAN, L., VARNAI, P., LAMPORT, D. T., YUAN, C., XU, J., QIU, F. Plant O-hydroxyproline arabinogalactans are composed of repeating trigalactosyl subunits with short bifurcated side chains. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, p. 24575–24583, August, 2010.

TIWARI, S.B., RAJABI-SIAHBOOMI, A.R. Extended-release oral drug delivery technologies: monolithic matrix systems. **Methods in Molecular Biology**, v.437, p. 217-243, February, 2008.

TOFANELLI, M. B. D.; RESENDE, S. G. Sistemas de condução na produção de folhas de ora-pro-nobis. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 41, n. 3, p. 466-469, julho, 2011.

TROPICOS.ORG. **Missouri Botanical Garden**. Disponível em: <http://www.tropicos.org/Name/5100447>. Acesso em: 20 dez. 2020.

UNITED STATES PHARMACOPEA, 44th ed. Rockville: United State Pharmacopeial Convention, 2021.

VANDAMME, T.F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J-C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate polymers**, v. 48, p. 219-231, May, 2002.

VORAGEN, A. G. J., COENEN, G. J., VERHOEF, R. P.; SCHOLS, H. A. Pectin, a versatile polysaccharide present in plant cell walls. **Struct Chem.**, v. 20, p. 263-275, April, 2009.

WANG, H.; SHI, S.; BAO, B.; LI, X.; WANG, S. Structure characterization of na arabinogalactan from green tea and its anti-diabetic effect. **Carbohydrate Polymers**, v. 124, p. 98-108, September, 2015.

WASILEWSKA, K., WINNICKA, K. Ethylcellulose – A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. **Materials**, v. 12, p. 1-21, October, 2019.

WHISTLER, R. L.; BeMILLER, J.N. Polysaccharides and Their Derivatives. **Industrial Gums**. New York: Academic Press, 1993.

WOO, K.; SEIB P. A. Crosslinking of wheat starch and hydroxypropylated wheat starch in alkaline slurry with sodium trimetaphosphate. **Carbohydrate Polymers**, v. 33, n. 4, p. 263-271, august, 1997.

YANG, L.; CHU, J. S.; FIX, J. A. Colon-specific drug delivery: New approaches and in vitro/in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 235, n. 1-2, p. 1-15, march, 2002.

YANG, Q., FLAMENT, M., SIEPMANN, F., BUSIGNIES, V., LECLERC, B., HERRY, C., TCHORELOFF, P., SIEPMANN, J. Curing of aqueous polymeric film coatings: Importance of the coating level and type of plasticizer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 74, p. 362-70, february, 2010.

ZANIN, G. D.; BUNHAK, É. J.; SANTOS, L. F.; MELO, E. B.; CAVALCANTI, O. A.; Influence of hyaluronic acid on the formation of isolated poly (vinyl acetate) films for oral solid coatings. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 134, n. 20, p. 1-10, february, 2017.

ZAPPI, D.; TAYLOR, N.; SANTOS, M.R.; LAROCCA, J. Cactaceae em **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/FichaPublicaTaxonUC/FichaPublicaTaxonUC.do?id=FB1633>. Acesso em: 20 dez. 2020.

5.2. Capítulo 1

AHMED, A.; SOUAD, S. Effect of viscosity grades of ethylcellulose on the sustained release properties of indomethacin from its tablets matrix. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, Tunisia, v. 2, n. 8, p. 153-156, October, 2008.

AHRABI, S. F.; MADSEN, G.; DYRSTAD, K.; SANDE, S. A.; GRAFFNER, C. Development of pectin matrix tablets for colonic delivery of model drug ropivacaine. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, n. 1, p. 43-52, Março, 2000.

AKCELRUD, L. **Fundamentos da ciência dos polímeros**. 1ª Ed., Barueri, São Paulo. Manole. 2007.

ALMEIDA, M. E. F. *et al.* Caracterização química das hortaliças não-convencionais conhecidas como Ora-pro-nobis. **Bioscience Journal**, Uberlândia, v. 30, n. 1, p. 431-439, Junho, 2014.

ALMEIDA, M. E. F.; CORRÊA, A. D. Utilização de cactáceas do gênero *Pereskia* na alimentação humana em um município de Minas Gerais. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 42, n. 4, p. 751-756, abril, 2012.

ALMEIDA, D. M., WOICIECHOWSKI, A. L., WOSIACKI, G., PRESTES, R. A., PINHEIRO, L. A. Propriedades Físicas, Químicas e de Barreira em Filme Formados por Blenda de Celulose Bacteriana e Fécula de Batata. **Polímeros**, v. 23, n. 4, p. 538-546, 2013.

ALVES, B. R. V.; REIS, A. V.; REIS, A. L.; CAVALCANTI, O. A. Caracterização de Filmes Isolados de Etilcelulose: Avaliação das Propriedades de Hidratação e Permeabilidade. **Latin American Journal of Pharmacy**, Buenos Aires, v.29, n.4, p.586-93, Novembro, 2010.

ASPINALL, G. O. **Biogenesis of Plant Cell Wall Polysaccharides**. New York: Academic Press, 1973. p. 95-115.

ASPINALL, G. O. **The Polysaccharides**. New York: Academic Press, 1982.

AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BERTUZZI, M. A.; VIDAURRE, E. F.; ARMADA, M. GOTTIFREDI, J. C. Watervapor permeability of edible starch based films. **Journal of Food Engineering**, v.80, n.3, p.972-978, june, 2007.

BORTOLIN, A.; AOUADA, F.A.; MOURA de, M.R.; RIBEIRO, C.; LONGO, E.; MATTOSO, L.H.C. Application of polysaccharide hydrogels in adsorption and controlled-extended release of fertilizers processes. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 123, p. 2291-2298, august, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Alimentos Regionais Brasileiros**. Brasília, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira**. Brasília, 2004.

BUNHAK, E. J.; MENDES, E. S.; PEREIRA, N. C.; CAVALCANTI, O. A. Influência do Sulfato de Condroitina na Formação de Filmes Isolados de Polimetacrilato: Avaliação do Índice de Intumescimento e Permeabilidade ao Vapor d'água. **Química Nova**, São Paulo, v.30, n.2, p.312-317, abril, 2007a.

BUNHAK, E. J.; MENDES, E. S.; PEREIRA, N. C.; CAVALCANTI, O. A. Influência do Sulfato de Condroitina na Formação de Filmes Isolados de Etilcelulose. Avaliação das Características de Hidratação e Permeabilidade. **Latin American Journal of Pharmacy**, La Plata, v.26, n.1, p.89-95, janeiro, 2007b.

BUTTERWORTH, C. A.; WALLACE, R. S. Molecular phylogenetics of the leafy cactus genus *Pereskia* (Cactaceae). **Systematic Botany**, v. 30, n. 4, p. 800-808, outubro, 2005.

CAPEK, P.; MATULOVÁ, M.; NAVARINI, L.; SUGGI-LIVERANI, F. Structural features of an arabinogalactan-protein isolated from instant coffee powder of *Coffea arabica* beans. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, p. 180-185, march, 2010.

CAVALCANTI, O. A.; MOOTER, G. V. Den; CARAMICOSOARES, I.; KINGET, R. Polysaccharides as Excipients for Colon-Specific Coatings. Permeability and Swelling Properties of Casted Films. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, New York, v.28, n.2, p.157-164, august, 2002.

CHOURASIA, M. K., JAIN, S. K., Pharmaceutical approaches to colon target drug delivery systems. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 33-66, October, 2003.

CIPRIANI, T. R.; MELLINGER, C. G.; BERTOLINI, M. L.C.; BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; MARQUES, M. C. A.; GORIN, P. A. J.; SASSAKI, G. L.; IACOMINI, M. Gastroprotective effect of a type I arabinogalactan from soybean meal. **Food Chemistry**, v. 115, p. 687-690, July, 2009.

CODAGNONE, A. F.; HECHENLEITNER, A. A. W.; PINEDA, E. A. G.; CAVALCANTI, O. A. Goma Guar Fosfatada: Potencial Excipiente no Desenvolvimento de Filmes Isolados de Etilcelulose. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, La Plata, v.23, n.4, p.448-452, Junio, 2004.

CONZ, M. B. *et al.* Caracterização físico-química de 12 biomateriais utilizados como enxertos ósseos na Implantodontia. **Implant News**, v. 7, p. 541-546, Julho, 2010.

CULLITY, B. D. **Elements of X-Ray Diffraction**. Reading, Massachusetts. Addison-Wesley Publishing Company, Inc., 1956.

D'ADAMO, P. Larch arabinogalactan is a novel immune modulator. **Journal of Naturopathic Medicine**, v. 4, p. 32-39, 1996.

DIALLO, D.; PAULSEN, B. S.; LILJEBÄCK, T. H. A.; MICHAELSEN, T. E. The malian medicinal plant *Trichilia emetica*; studies on polysaccharides with complement fixing ability. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 84, n. 2-3, p. 279-287, February, 2003.

DION, C.; CHAPPUIS, E.; RIPOLL, C. Does larch arabinogalactan enhance immune function? A review of mechanistic and clinical trials. **Nutrition & Metabolism**, v.13, n. 28, p. 1-11, April, 2016.

DO NASCIMENTO, G. E.; CORSO, C. R.; WERNER, M. F. DE P.; BAGGIO, C. H.; IACOMINI, M.; CORDEIRO, L. M.C. Structure of an arabinogalactan from the edible tropical fruit tamarillo (*Solanum betaceum*) and its antinociceptive activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 116, p. 300-306, February, 2015.

DOH, K.; YEO, Y. Application of polysaccharides for surface modification of nanomedicines. **Therapeutic Deliver**, v. 3, n, 12, p. 1447-1456, 2012.

EMEJE M. O., KUNLE O. O., OFOEFULE S. I. Compaction Characteristics of Ethylcellulose in the Presence of Some Channeling Agents: Technical Note. **AAPS PharmSciTech**, v. 58, n. 7 (3), p. E1-E4, September, 2006.

ENGLYST, H. N.; HAY, S.; MACFARLANE, G. T. Polysaccharide breakdown by mixed populations of human faecal bacteria. **FEMS Microbiology Letters**, v. 45, n. 3, p. 163-171, June, 1987.

FDA, **Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations**, 2002.

FERNÁNDEZ-PÉREZ, M., VILLAFRANCA-SÁNCHEZ, M., FLORES-CÉSPEDES, F., DAZA-FERNÁNDEZ, I. Ethylcellulose and lignin as bearer polymers in controlled release formulations of chloridazon. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 1672-79, February, 2011.

FINCHER, C. B.; STONE, B. A.; CLARKE, A. E. Arabinogalactan-proteins: structure, biosynthesis and function. **Annual Review of Plant Physiology**, v. 34, p. 47-70, 1983.

FONSECA FILHO, H. D.; LOPES, G. A. C. Avanços em caracterização de amostras sólidas cristalinas através de Difractometria de Raios-X. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 3, n. 1, p. 31-45, Janeiro, 2013.

GABAS, V.G.S.; CAVALCANTI, O.A. Influência da adição de goma arábica em filmes isolados de polímero acrílico. Estudo das propriedades de intumescimento e de permeabilidade. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.39, n.4, p. 441-448, Dezembro, 2003.

GORBACH, S. L. **Microbiology of the Gastrointestinal Tract**. BARON S, E. Galveston, Texas: University of Texas Medical Branch at Galveston. 4th 1996.

HAUER, J., ANDERER, F. A. Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from *Larix occidentalis*. **Cancer Immunol Immunother**, v. 36, n. 4, p.237-344, January, 1993.

HE, W.; DU, Q.; CAO, D.-Y.; XIANG, B.; FAN, L.-F. Study on colon-specific pectin/ethylcellulose film-coated 5-fluorouracil pellets in rats. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 348, n. 1-2, p. 35-45, February, 2008.

HENG, P. W. S.; CHAN, L. W.; ONG, K. T. Influence of storage conditions and type of plasticizers on ethylcellulose and acrylate films formed from aqueous dispersions. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 334-44, September, 2003.

HIJAZI, M., VELASQUEZ, S. M., JAMET, E., ESTEVEZ, J. M.; ALBENNE, C. An update on post-translational modifications of hydroxyproline-rich glycoproteins: toward a model highlighting their contribution to plant cell wall architecture. **Frontiers in Plant Science**, August, 2014.

JACKSON, C.; OFOEFULE, S. Use of xanthan gum and ethylcellulose in formulation of metronidazole for colon delivery. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 3, n. 2, p. 11-20, January, 2011.

KARDOŠOVÁ, A.; EBRINGEROVÁ, A.; ALFÖLDI, J.; NOSÁL'OVÁ, G.; MATÁKOVÁ, T.; HŘÍBALOVÁ, V. Structural features and biological activity of na acidic polysaccharide complex from Mahonia aquifolium (Pursh) Nutt. **Carbohydrate Polymers**, v. 57, n. 2, p. 165-176, August, 2004.

KATIKANENI, P. R.; UPADRASHTA, S. M.; NEAU, S. H.; MITRA, A. K. Ethylcellulose matrix controlled release tablets of a water-soluble drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 123, n. 1, p. 119-125, August, 1995.

LEE, L.W.; HUNG, S. F.; LIN, H. L.; HO, H. O.; SHEU, M. T. Development of Timely Controlled-Release Systems for Chronotherapy of Propranolol with Minimization of the pH Effect in the Simulated Gastrointestinal Medium. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 21, n. 1, p. 115-125, March, 2013.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger princípios de bioquímica**. 4.ed. São Paulo: Sarvier. p. 1202, 2006.

LI, X., JIANG, F., NI, X., YAN, W., FANG, Y., CORKE, H., XIAO, M. Preparation and characterization of konjac glucomannan and ethyl cellulose blend films. **Food Hydrocolloids**, v. 44, p. 229-36, February, 2015.

LIU, H., YANG, X.G., NIE, S.F., WEI, L.L., ZHOU, L.L., TANG, R., PAN, W.S., Chitosan-based controlled porosity osmotic pump for colon-specific delivery system:screening of formulation variables and in vitro investigation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 332, p.115-124, April, 2007.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S. L; Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, abr./jun., 2005.

LUCCA, A. **Extração, caracterização e aplicação do biopolímero da planta *Pereskia aculeata* miller como auxiliar coagulante/floculante no processo de tratamento de água.** Orientador: Rocha, R. D. C. da. 2017. 74 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos) – Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos, Universidade Tecnológica Federal Do Paraná, Pato Branco, 2017.

MCCONNELL, R.; TYSKA, M. J., Myosin-1a powers the sliding of apical membrane along microvillar actin bundles. **The Journal of Cell Biology**, v. 177, n. 4, p. 671-681, mai., 2007.

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, January, 2014.

MERCÊ, A. L. R.; LANDALUZE, J. S.; MANGRICH, A. S.; SZPOGANICZ, B.; SIERAKOWSKI, M. R. Complexes of arabinogalactan of *Pereskia aculeata* and Co^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , and Ni^{2+} . **Bioresource Technology**, v. 76, n. 1, p. 29-37, January, 2001.

MURTAZA, G. Ethylcellulose microparticles: a review. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 69, n. 1, p. 11-22, January, 2012.

NOVO, M. M. M., *et al.* Análise por Difração de Raios-X de Ligas do Sistema Ti-Nb-Zr Desenvolvidas para Aplicação Biomédica. **17º CBECIMat – Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciências dos Materiais**, Foz do Iguaçu, PR. 2006.

OGAJI, I. J.; NEP, E. I.; AUDU-PETER, J. D. Advances in Natural Polymers as Pharmaceutical Excipients. **Pharmaceutica Analytica Acta**, v.3, p.146- 162, 2012.

OLIVEIRA, F. M. DE; CAVALCANTI, O. A. Pré-Bióticos na Formação de Filmes Isolados de Eudragit® RS30D. Avaliação das Propriedades de Intumescimento e Permeabilidade. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 3, p. 325-31, enero, 2007.

OLIVEIRA, L. S., JESUS, L., HECHENLEITNER, A. W., CAVALCANTI, O. A. Películas livres e polímero acrílico contendo β -Ciclodextrina como material potencial para a entrega do cólon: permeabilidade, Propriedade inchaço e análises físico-químicas. **Latin American Journal of Pharmacy**, n.30. v.5, 2011.

PATEL, P.; MADAN, P.; LIN, S. Formulation and evaluation of time-controlled triple-concentric mefenamic acid tablets for rheumatoid arthritis. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 19, n. 3, p. 355-362, January, 2014.

PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução a Espectroscopia**. 4. ed. Washington: Cengage Learning, 2010.

PEZZINI, B.R.; SILVA, M.A.S; FERRAZ, H.G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p.491-502, out./dez., 2007.

RABITO, M.F.; REIS, A.V.; TAMBOURGI, E.B.; FREITAS, A.R.; CAVALCANTI, O. A. A pH/enzyme-responsive polymer film consisting of Eudragit® FS 30 D and arabinoxylane as a potential material formulation for colon-specific drug delivery system. **Pharmaceutical Development and Technology**, v.17, n.4, p.429-436, January, 2012.

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

ROSIAUX, Y., MUSCHERT, S., CHOKSHI, R., LECLERCQ, B., SIEPMANN, F., SIEPMANN, J. Ethanol-resistant polymeric film coatings for controlled drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 169, p. 1-9, April, 2013.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; OWEN, S. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6.ed. London, UK: Pharmaceutical Press, 2009.

RUBINSTEIN, A. Colonic drug delivery. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 2, n. 1, p. 33-37, Spring, 2005.

SAHA, D., BHATTACHARYA, S., Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: A critical review, **Journal of Food Science and Technology**, v. 47, p. 587-597, December, 2010.

SALYERS, A. A., VERCELLOTTI, J. R., WEST, S. E. H., WILKINS, T. D. Fermentation of mucin and plant polysaccharides by strains of Bacteroides from the human colon. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 33, n.2, p. 319-322, March, 1977.

SANTOS, L. F.; PINEDA, E. A. G.; CELLIGOI, M. A. P. C.; CAVALCANTI, O. A. Levan as a new additive for colon-specific films: A new approach in the use of exopolysaccharides in time-dependent free films (aminoalkyl methacrylate copolymer RS). **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.26, n.5, p.943-948, September, 2013.

SERVERINO, P., SANTANA, M., MALMONGE, S., SOUTO, E. Polímeros usados como sistemas de transporte de princípios ativos. **Polímeros**, v. 21, p. 361-368, 2011.

SGORLA, D.; ALMEIDA, A.; AZEVEDO, C.; BUNHAK, É. J.; SARMENTO, B.; CAVALCANTI, O. A.; Development and characterization of crosslinked hyaluronic acid polymeric films for use in coating processes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 511, p. 380-389, July, 2016.

SHAO, Z. J.; MORALES, L.; DIAZ, S.; MUHAMMAD, N. A. Drug Release From Kollicoat SR 30D-Coated Nonpareil Beads: Evaluation of Coating Level, Plasticizer Type, and Curing Condition. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v.3, n.2, p.87-96, June, 2002.

SIERAKOWSKI, M. R., *et al.* Location of O-acetyl groups in the heteropolysaccharide of the cactus *Pereskia aculeata*. **Carbohydrate Research**, v. 201, p. 277-284, 1990.

SIERAKOWSKI, M-R.; GORIN, P. A. J.; REICHER, F.; CORRÊA, J. B. C. Some structural features of a heteropolysaccharide from the leaves of the cactus *Pereskia aculeata*. **Phytochemistry**, v. 26, n. 6, p. 1709-1713, 1987.

SILVERSTEIN R. M. *et al.*, **Spectrometric identification of organic compounds**. Editora LTC. 7. ed. 2005.

SIMON, G. L.; GORBACH, S. L. Intestinal flora in health and disease. **Gastroenterology**, v. 86, n. 1, p. 174-93, 1984.

SINHA, V. R.; KUMRIA, R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery. **Int J Pharm**, v. 224, n. 1-2, p. 19-38, August, 2001.

SINHA, V.R., KUMRIA, R., Coating polymers for colon specific drug delivery: a comparative in vitro evaluation. **Acta Farmaceutica**, v. 53, p. 41-47, March, 2003.

SÓCRATES, G. **Freqüências de grupo de características de infravermelho e Raman: tabelas e gráficos**. New York: John Wiley and Sons, 2004.

SOUTO-MAIOR, J. P.; REIS, A. V.; PEDREIRO, L. N.; CAVALCANTI, O. A. Avaliação da pectina fosfatada aplicada na formação de filmes isolados. Material candidato a novos sistemas para liberação modificada de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n.2, p. 203-213, Junho, 2008.

SOUTO-MAIOR, J., REIS, A., PEDREIRO, L., CAVALCANTI, O. Phosphated crosslinked pectin as a potential excipient for specific drug delivery: preparation and physicochemical characterization. **Polymer International**, v. 59, p. 127-35, October, 2010.

STEPHEN, A.M. **Other plant polysaccharides**. In: ASPINALL, G.O. **The polysaccharides**. New York: Academic Press, 1983. p. 97-195.

TAN, L., VARNAI, P., LAMPORT, D. T., YUAN, C., XU, J., QIU, F. Plant O-hydroxyproline arabinogalactans are composed of repeating trigalactosyl subunits with short bifurcated side chains. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, p. 24575–24583, August, 2010.

UNITED STATES PHARMACOPEA. Rockville: United State Pharmacopeial Convention, 2021.

VANDAMME, T.F.; LENOURRY, A.; CHARRUEAU, C.; CHAUMEIL, J-C. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. **Carbohydrate polymers**, v. 48, p. 219-231, May, 2002.

VORAGEN, A. G. J., COENEN, G. J., VERHOEF, R. P.; SCHOLS, H. A. Pectin, a versatile polysaccharide present in plant cell walls. **Struct Chem.**, v. 20, p. 263-275, April, 2009.

WANG, H.; SHI, S.; BAO, B.; LI, X.; WANG, S. Structure characterization of an arabinogalactan from green tea and its anti-diabetic effect. **Carbohydrate Polymers**, v. 124, p. 98-108, September, 2015.

WASILEWSKA, K., WINNICKA, K. Ethylcellulose – A Pharmaceutical Excipient with Multidirectional Application in Drug Dosage Forms Development. **Materials**, v. 12, p. 1-21, October, 2019.

WHISTLER, R. L.; BeMILLER, J.N. Polysaccharides and Their Derivatives. **Industrial Gums**. New York: Academic Press, 1993.

YANG, Q., FLAMENT, M., SIEPMANN, F., BUSIGNIES, V., LECLERC, B., HERRY, C., TCHORELOFF, P., SIEPMANN, J. Curing of aqueous polymeric film coatings: Importance of the coating level and type of plasticizer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 74, p. 362-70, february, 2010.

ZANIN, G. D.; BUNHAK, É. J.; SANTOS, L. F.; MELO, E. B.; CAVALCANTI, O. A.; Influence of hyaluronic acid on the formation of isolated poly (vinyl acetate) films for oral solid coatings. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 134, n. 20, p. 1-10, february, 2017.

6 CONCLUSÕES GERAIS

Em geral, os resultados desta pesquisa evidenciaram que os filmes produzidos com o biopolímero arabinogalactana, associado à etilcelulose, com o intuito de modular a liberação de princípios farmacêuticos ativos, apresentaram um bom potencial. Revestimentos por filmes produzidos com arabinogalactana poderão prevenir a liberação do princípio ativos na região do estômago, permitindo sua liberação e absorção nas regiões distais do trato gastrointestinal, além de aproveitar as características dessa região.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Adicional aos resultados encontrados nesta pesquisa, faz-se necessária a realização de estudos complementares, a fim de confirmar a viabilidade da utilização dos filmes desenvolvidos. As características dos filmes produzidos com arabinogalactana podem favorecer a aplicação deste material em sistemas de liberação controlada de fármacos, para administração por via oral. Contudo, estudos verificando a aplicabilidade dos filmes associados a fármacos específicos, por meio da avaliação da taxa de dissolução, podem coadjuvar na avaliação da função deste biopolímero como um novo material de revestimento.