



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

CARINE SOARES NETO

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE AMIDO E
AMIDO COM SULFATO DE CONDRITINA

FORTALEZA

2015

CARINE SOARES NETO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE AMIDO E
AMIDO COM SULFATO DE CONDROITINA**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia do Departamento de Farmácia da Universidade do Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do Título de Farmacêutico.

Orientador: Profa. Dra. Tamara
Gonçalves Araújo

FORTALEZA

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

S652d	Soares Neto, Carine. Desenvolvimento e caracterização de membranas de amido e amido com sulfato de condroitina /Carine Soares Neto. – 2015. 36 f. : il. Color. Monografia (Graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Departamento de Farmácia, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2015. Orientação: Profa. Dra. Tamara Gonçalves Araújo. 1. Membranas. 2. Amido. 3. Condroitina. I. Título.
-------	---

CDD 664.2

CARINE SOARES NETO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE AMIDO E
AMIDO COM SULFATO DE CONDROITINA**

Monografia apresentada ao curso
de Farmácia do Departamento de Farmácia da
Universidade do Federal do Ceará, como
requisito parcial para a obtenção do Título de
Farmacêutico.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dr^ª. Tamara Gonçalves Araújo (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Diogo dos Santos Miron
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Maria Pontes Thé
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À Deus, aos meus pais, à minha
família.

AGRADECIMENTO

À Professora Dr^a. *Tamara Gonçalves Araújo*, pela orientação e apoio no desenvolvimento deste trabalho.

À professora Dr^a. *Patrícia Maria* e ao Prof. Dr. *Diogo Miron*, que participaram da banca examinadora, pela disponibilidade em avaliar o trabalho.

A Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará e aos seus funcionários: *Janete, Adriana, Betinho, Eliene e Jurandir*, pela disponibilização do material, pelo apoio e auxílio no dia-a-dia.

Aos amigos de graduação, *Cibelle, Ivo, Marilena e Juliana* pelo companheirismo e pela amizade compartilhada durante esses cinco anos. Em especial a minha companhia de todas as horas, *Cibelle*, pela qual sua amizade forte e sincera foi um grande presente que a universidade me proporcionou.

Aos meus pais, *Ivanilde e Clécio*, e ao meu irmão, *Clécio*, pelo amor incondicional e pela dedicação de fazerem sempre o melhor por mim, dedico todo meu sucesso a eles.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização desse trabalho.

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

RESUMO

É crescente o interesse dos consumidores por produtos naturais com apelo funcional. Devido ao baixo custo de produção e excelente biodegradabilidade, o amido constitui-se como matéria-prima promissora para a produção de membranas (filmes) biodegradáveis. No entanto, a grande hidrofilicidade das membranas à base de amido representa uma séria limitação tecnológica à sua comercialização, uma vez que as propriedades das membranas são afetadas pela variação da umidade relativa do ar durante a sua estocagem ou o seu uso. Este trabalho tem como objetivo a produção e a caracterização de membranas ou filmes a base de amido e amido com Sulfato de Condroitina (SC). Os filmes foram produzidos por *casting* com amido (4g e 5g/100g de solução filmogênica), sulfato de condroitina (10, 15 e 20 g/100 g de polímero) e sorbitol (20 g e 50 g/100 g de polímero) como plastificante. Foram utilizadas concentrações diferentes de SC para obtenção de filmes. Os filmes foram caracterizados por análise macroscópica. Teste de intumescimentos e teste de desintegração também foram realizados. Os resultados indicaram que mudanças na transparência, no tempo de desintegração e no grau (%) de intumescimento foram dependentes da concentração de sulfato de condroitina. O aumento na concentração de SC diminuiu a hidrofilicidade do amido. O efeito plastificante de sorbitol também pode ser demonstrado pelo aumento da flexibilidade dos filmes. Filmes desenvolvidos com a inédita associação polimérica de amido e Sulfato de condroitina mostraram características morfológicas, níveis de intumescimento e desintegração satisfatórios, o que lhes permitem ser aplicados como excipientes no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos.

Palavras-chave: 1. Membranas 2. Amido 3. O sulfato de condroitina.

ABSTRACT

There is an increase of consumers for natural products with functional appeal. Due to low cost and excellent biodegradability, the use of starch as a raw material for films production is growing in interest. However, the properties of starch-based materials are affected by relative humidity during their use and storage due to their hydrophilic character. This work aims at the production and characterization of membranes or films with starch and starch with SC. Films were produced by casting with starch (4g and 5g/100g filmogenic solution), chondroitin sulfate (10, 15 and 20g/100g polymer) and sorbitol (20g and 50g/100g of polymer) as plasticizer. Natural chondroitin sulfate was incorporated in filmogenic solution at different rates to obtain films. The films were macroscopically characterized and swelling index and disintegrating test were determined. Results indicated changed transparency, disintegration time and swelling degree, coupled to their dependence on increase in chondroitin sulfate concentration. Increased in SC concentration reduced the hydrophilic character of starch. The plasticizer effect of sorbitol could be demonstrated by the increase in flexibility of the films. Films composed of polymeric association showed hydration levels, desintegration and morphological properties which allow them to be applied as excipients in the development of new drug delivery systems.

Keywords: 1. Membranes 2. Starch 3. Chondroitin sulfate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 Estrutura do amido (Brasil Escola, 2015)
- Figura 2 Processo de Gelatinização dos grânulos de amido (VICENTINI; MARIA, 2003)
- Figura 3 Estrutura do Sulfato de Condroitina (BUNHAK et al, 2007)
- Figura 4 Estrutura molecular do glicerol com três carbonos ligados a três hidroxilas; e do sorbitol com 6 carbonos ligados a 6 hidroxilas
- Figura 5 Filmes de amido e amido com SC após teste de degradação

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Valores de intumescimento (%) versus tempo de análise

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 Composição dos filmes produzidos
- Tabela 2 Avaliação Macroscópica dos filmes produzidos
- Tabela 3 Grau de intumescimento em % dos filmes avaliados

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

° C	Graus Celcius
cm	Centímetro (Sistema SI)Graus Celcius
F	Formulação
g	Gramas (Sistema SI)
GAG	Glicosaminoglicana
h	Hora (Sistema SI)
MD	Maltodextrina
min	Minutos
pH	Potencial Hidrogeniônico
PVA	Polivinílico
SC	Sulfato de Condroitina
TSX	Xiloglucano de semente de tamarindo

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
®	Marca Registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	FUNDAMETAÇÃO TEÓRICA	14
2.1	Polímeros Naturais	14
2.2	Amido	15
2.3	Sulfato de Condroitina	17
2.4	Plastificantes	17
2.5	Filmes a base de polímeros naturais	18
3	OBJETIVOS	21
3.1	Objetivo Geral	21
3.2	Objetivos Específicos	21
4	MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1	Materiais	22
4.2	Equipamentos	22
4.3	Produção dos filmes	22
4.4	Caracterização dos filmes de amido e amido com sulfato de condroitina	23
4.4.1	Análise Macroscópica	23
4.4.2	Teste de Degradação	23
4.4.3	Teste de Intumescimento	24
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
5.1	Avaliação Macroscópica	25
5.2	Teste de Degradação	26
5.3	Teste de Intumescimento	28
6	CONCLUSÃO	32
7	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

A busca dos consumidores por produtos mais saudáveis e com baixo impacto ambiental tem crescido largamente nas últimas décadas. Em virtude dessa mudança comportamental do consumidor, as indústrias são induzidas a cada vez mais buscar produtos com caráter sustentável e muitas vezes com apelo funcional (BORGES, 2013).

Polímeros provenientes de fontes naturais renováveis têm sido foco de interesse para o desenvolvimento de novas tecnologias que visam a preservação ambiental e a busca de potenciais alternativas de substituição de plásticos convencionais oriundos do petróleo. Neste contexto, o amido tem sido considerado um polímero com elevado potencial para produzir biofilmes, por ser de baixo custo, alta disponibilidade, de fonte renovável e biodegradável. Filmes obtidos de amidos, em sua maioria, apresentam boas características de barreira ao oxigênio, entretanto, uma série de limitações é observada com relação às suas características hidrofílicas e permeabilidade ao vapor d'água (MATTA JUNIOR et al., 2011). Uma das alternativas para diminuir as características hidrofílicas do amido é a associação destes com outros polímeros ou outras substâncias que possibilitam a produção de filmes mais resistentes.

Esses filmes ou membranas a base de polímeros naturais têm ganhado destaque tanto na indústria alimentícia, pelo seu potencial para a utilização como embalagens comestíveis (FARIAS et al., 2012; RODRIGUES, 2012); mas também na indústria farmacêutica, utilizados para fabricação de polímeros de revestimentos para sistemas de liberação modificada (BUNHAK et al., 2007); e também na produção de filmes de degradação oral (BORGES, 2013), fato este que incentiva a produção de uma matriz polimérica promissora para o uso em ambos os campos, com modificações específicas para cada utilização.

O sulfato de condroitina é um polímero natural, com propriedades mucoadesivas, e é um dos componentes estruturais de grande importância presente em tecidos conjuntivos de animais principalmente em cartilagens. É composto pelo ácido D-glucurônico ligado a N-acetil-Dgalactosamida (BUNHAK et al., 2007).

Este estudo visa o desenvolvimento de membranas de amido e, a associação do amido com sulfato de condroitina com características hidrofílicas controladas, para aplicações diversas, entre elas, o desenvolvimento de sistemas para liberação controlada e produção de filmes de revestimento.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Polímeros naturais

Polímero é um termo genérico designado para descrever uma cadeia longa formada por unidades estruturais que se repetem e que estão unidas por meio de ligações químicas covalentes. O ponto característico dos polímeros que o distingue de outras moléculas é a repetição idêntica, similar ou complementar das subunidades moleculares nas cadeias. Essas subunidades chamadas de monômeros são pequenas e de peso molecular moderado e são ligadas umas às outras através de uma reação chamada de polimerização. As diferenças existentes entre monômeros é que são responsáveis pelas características de solubilidade, flexibilidade e resistência (SUDHAKAR; KUOTSU; BANDYOPADHYAY, 2006).

São chamados de biopolímeros os materiais poliméricos de origem natural ou sintética que são utilizados para aplicações biomédicas. Os polímeros biodegradáveis têm ganhado destaque diante dos polímeros tradicionais devidos aos problemas de biocompatibilidade e biodegradabilidade quando implantados por longos períodos (FERNANDES, 2009). Nesse contexto os polímeros de origem natural têm se tornado objeto de vários estudos para aplicação tanto na área alimentícia, quanto na área farmacêutica. Podemos citar o alginato, a gelatina, o colágeno, o amido, o polihidroxibutirato, a quitosana e os glicosaminoglicanos como polímeros naturais de grande interesse.

Os polímeros naturais apresentam baixa toxicidade, alta estabilidade, flexibilidade para modificação química, baixo custo e biodegradabilidade específica (BUNHAK et al., 2007). Outra característica é a bioadesividade, fato que tem levado a busca de polímeros naturais para desenvolvimento de membranas mucoadesivas para administração bucal. Avacht, Gujar e Wagh (2013) propuseram em seus estudos a utilização de um polissacarídeo bioadesivo extraído de sementes de tamarindo, o xiloglucano de semente de tamarindo (TSX), para o desenvolvimento de filmes bucais mucoadesivos para administração sistêmica de benzoato de rizatriptano por via oral.

Sudhakar, Kuotsu e Bandyopadhyay (2006) retratam as características ideais para a escolha desses polímeros: não ser tóxico, irritante e livre de impurezas; deve ter boa espalhabilidade, molhabilidade; propriedades biodegradáveis; pH compatível e boas propriedades viscoelásticas; não podem contribuir para o aparecimento de infecções

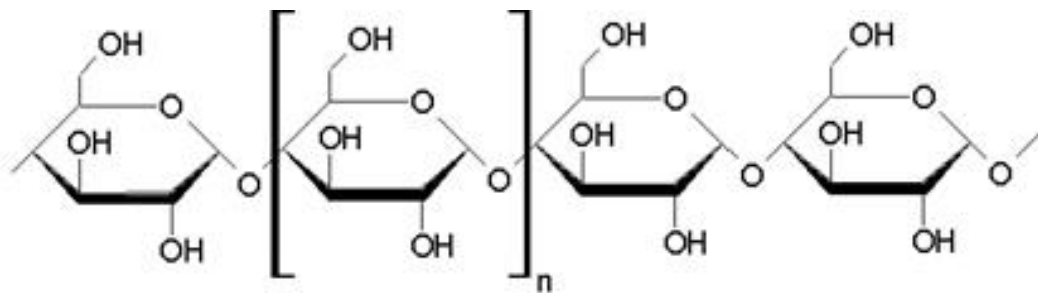
secundárias como cáries.

Uma das fontes de polímeros biodegradáveis é o amido, muito empregado na cobertura de produtos desidratados e frescos (frutas e hortaliças), conservando suas características sensoriais, textura, frescor e valor nutritivo (MATTEI et al, 2013).

2.2 Amido

O amido (Figura 1) é um polissacarídeo, um polímero natural, formado por outros dois tipos de polímeros de glicose, a amilose e a amilopectina, que possuem estruturas e funcionalidade diferentes. A amilose corresponde a um polímero de cadeia normal com mais de 1000 moléculas de α -glicose unidas por meio de uma ligação α -1,4'-glicosídica e está presente na proporção de 20 a 30%. Já a amilopectina é constituída por cadeias longas e muito ramificadas de unidades de α -glicose unidas entre a ligação α -1,4'-glicosídica. A ramificação é resultado de ligações cruzadas entre o carbono número 1 de uma unidade de glicose e o carbono número 6 de outra unidade (ligação α -1,6'-glicosídica). A amilopectina corresponde aos 70 a 80% do amido (BRASIL ESCOLA, 2015).

Figura 1. Estrutura do amido (Brasil Escola, 2015)

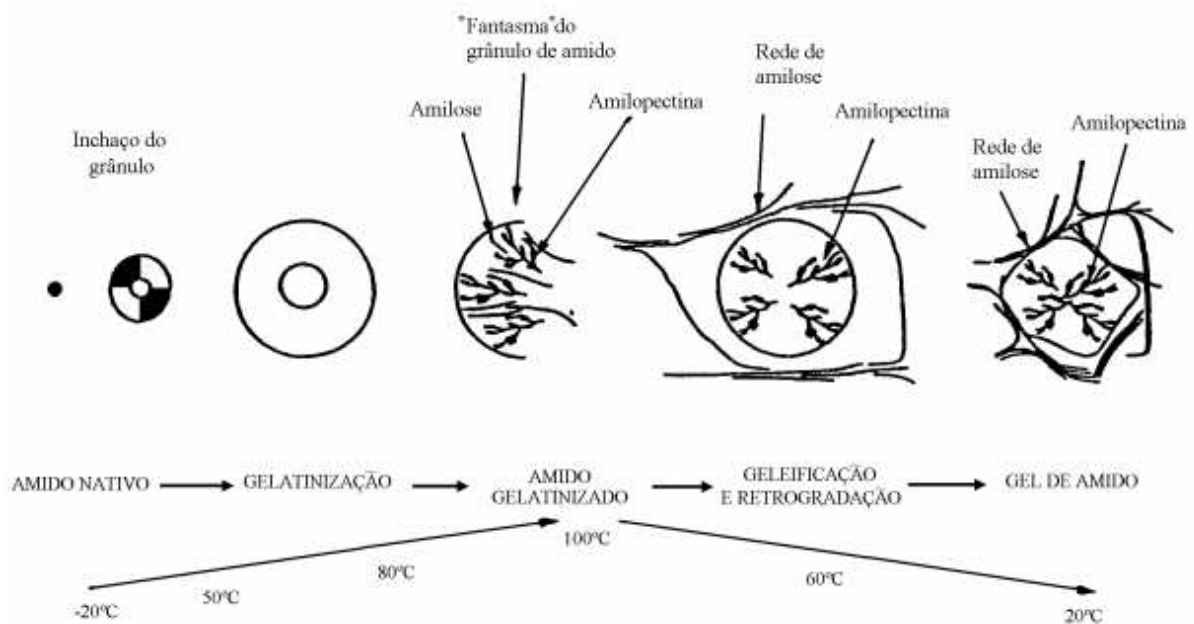


A aplicação do amido na produção de filmes se baseia nas propriedades químicas, físicas e funcionais da amilose para formar géis e na sua capacidade para formar filmes. As moléculas de amilose em solução, devido à sua linearidade, tendem a se orientar paralelamente, aproximando-se o suficiente para que se formem ligações de hidrogênio entre hidroxilas de polímeros adjacentes. Como resultado, a afinidade do polímero por água é reduzida, favorecendo a formação de pastas opacas e filmes resistentes (WURZBURG, 1986 *apud* MALI; GROSSMAN; YAMASHITA, 2010). Na técnica conhecida como “*casting*”, após o processo de gelatinização térmica dos grânulos em excesso de água, a amilose e

amilopectina se dispersam na solução aquosa e se reorganizam durante secagem, o que dará origem a uma matriz contínua que formará os filmes (MALI;GROSSMAN;YAMASHITA, 2010).

Com relação a solubilidade, o amido é praticamente insolúvel em água fria, etanol e solventes orgânicos (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010). Quando o amido é aquecido a uma temperatura em torno de 60 °C a membrana que o envolve se torna permeável devido a seu caráter hidrofílico, o que faz com que ele absorva água e comece a inchar lentamente até atingir 3 vezes o seu tamanho inicial. Esse processo denominado de gelatinização (Figura 2), responsável pela formação de uma solução viscosa de amido, é dependente da temperatura e atinge o seu ponto máximo por volta dos 95 °C (RIGO, 2006).

Figura 2: Processo de Gelatinização dos grânulos de amido (VICENTINI, 2003)



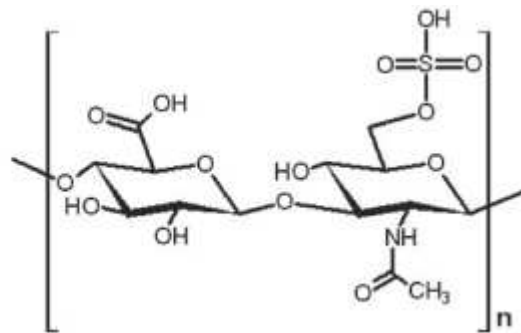
O amido tem diversas aplicações tanto na indústria farmacêutica como alimentícia. Na indústria farmacêutica é amplamente utilizado nas formas orais como diluente, desintegrante e aglutinante; também é utilizado em formulações de uso tópico como pós e pomadas; em cosméticos como cremes, condicionadores, loções, entre outros produtos (BODINI, 2015). Na indústria alimentícia pode ser usado para ligar ou desintegrar; expandir ou adensar; clarear ou tornar opaco; reter a umidade ou inibi-la; produzir textura lisa ou polposa e coberturas leves ou crocantes. Também serve tanto para estabilizar emulsões quanto

para formar filmes resistentes ao óleo (INSUMOS, 2015).

2.3 Sulfato de condroitina

O sulfato de condroitina (SC) é um dos componentes estruturais de grande importância presente em tecidos conjuntivos de animais principalmente em cartilagens. É composto pelo ácido D-glucurônico ligado a N-acetil-Dgalactosamida (Figura 3) (BUNHAK et al., 2007). Também está presente na pele, nos ossos, vasos sanguíneos, ligamentos e tendões dos vertebrados. São glicosaminoglicanos naturais sintetizados pelas células ligadas covalentemente a proteínas que são secretados para a matrix extracelular na forma de proteoglicanos (HARDINGHAM, 1998 *apud* FERNANDES, 2009).

Figura 3: Estrutura do Sulfato de Condroitina (BUNHAK et al., 2007)



O SC é uma substância classificada como glicosaminoglicana (GAG) que é extraída da aorta bovina ou suína. Este biopolímero, solúvel em água, é muito importante, pois tem sido usado para combater doenças relacionadas à arteriosclerose, trombose, hiperlipidemia e osteoartrites (PIAI, 2008). No tratamento de doenças, o SC é classificado como uma droga que produz alívio sintomático de ação prolongada (ZAIRE et al., 2005).

2.4 Plastificantes

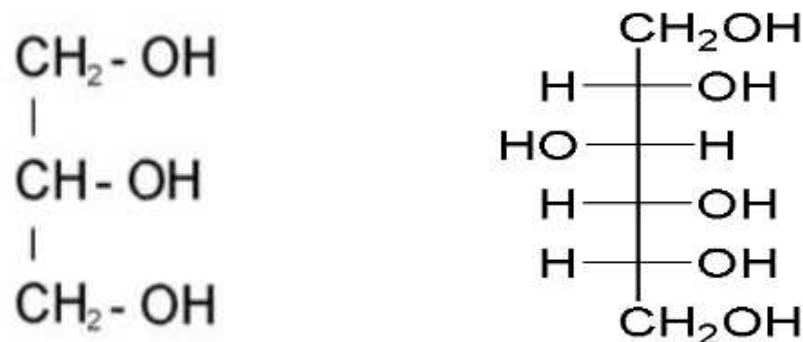
Os polímeros naturais geralmente apresentam uma forte densidade energética além de serem muito coesos, esses fatores associados tornam os filmes desses polímeros muitas vezes quebradiços e pouco resistentes. Para driblar esse problema são utilizados substâncias denominadas de plastificantes que reduzem as forças intermoleculares e

aumentam a mobilidade das cadeias, reduzindo as zonas quebradiças (RODRIGUES, 2012). Com isso, sua utilização permite a obtenção de filmes com maior flexibilidade, menos frágeis, mais suaves, e eventualmente, mais duros e mais resistentes (RIGO, 2006).

Os plastificantes hidrofóbicos são extensivamente usados para polímeros sintéticos, entretanto, no caso do amido, os plastificantes devem ser mais polares para que haja uma melhor compatibilidade com o polissacarídeo que é hidrofílico (RODRIGUES, 2012).

Os plastificantes não alteram apenas as propriedades mecânicas dos filmes, mas também as propriedades funcionais, como a Pressão ao Vapor de Água, que tende a aumentar com a adição de plastificantes hidrofílicos, como é o caso do sorbitol (Figura 4), do grupo dos polióis (MALI; GROSSMAN; YAMASHITA, 2010). O glicerol e o sorbitol são polióis, no entanto o glicerol apresenta 3 carbonos ligados a 3 grupos hidroxilas, e o sorbitol apresenta 6 carbonos ligados a 6 grupos hidroxilas (ISSOTON, 2013).

Figura 4: Estrutura molecular do glicerol com três carbonos ligados a três hidroxilas; e do sorbitol com 6 carbonos ligados a 6 hidroxilas.



Os polióis são os plastificantes mais indicados para serem empregados em filmes de amido, materiais estes que interagem com as cadeias de amido, aumentando a mobilidade molecular e, conseqüentemente, a flexibilidade dos seus filmes (MALI et al., 2005).

2.5 Filmes a base de polímeros naturais

Os filmes são formas farmacêuticas que consistem de uma película fina e alongada contendo uma única dose de um ou mais princípios ativos e pode ser produzido com ou sem a adição de excipientes (ANVISA, 2011). Esses filmes ou membranas a base de polímeros naturais utilizados para administração bucal compartilham de técnicas e matéria

prima (no caso os polímeros) semelhantes aos chamados “filmes comestíveis” que vêm sendo amplamente estudados na indústria de alimentos e embalagens. Fato este que torna a produção de uma matrix polimérica promissora para o uso em ambos os campos, com modificações específicas para cada utilização.

Inúmeros estudos têm demonstrado uma potencial utilização de filmes de desintegração oral para administração de fármacos e substâncias bioativas. Marajan et al (2013) desenvolveram formulações de filmes de dissolução rápida de Losartana de Potássio, fármaco utilizado para o tratamento da hipertensão, utilizando polímeros como Álcool polivinílico (PVA) e maltodextrina (MD) em diferentes concentrações e os resultados de teor mostraram uma boa uniformidade de conteúdo da droga ao longo dos filmes; Bunhak et al (2007) avaliaram a influência da adição do sulfato de condroitina no desenvolvimento de filmes isolados de polimetacrilato e encontraram boas propriedades de hidratação, morfológicas e de permeabilidade para aplicação deste em novos sistemas de liberação de drogas; Borges (2013) propôs o desenvolvimento de filmes a base gelatina, aditivados com colageno hidrolisado e extrato de própolis e encontrou bons resultados de estabilidade dos filmes, mucoadesividade e propriedade antimicrobiana.

El Kamel et al. (2007) avaliaram seus filmes *in vivo* e encontraram que a concentração do metronidazol na saliva ao longo de 6 horas variou de 5 a 15 µg / ml, que foi maior do que o intervalo referido de concentração inibidora mínima para o metronidazol, demonstrando a efetividade dos filmes para liberação oral do metronidazol.

Além disso tem se buscado a aplicação desses filmes para revestimento de outras formas farmacêuticas de maneira a buscar novas tecnologias para sistemas de liberação modificada. Souto-Maior et al. (2008) demonstrou que a associação de pectina fosfatada e de α -Glucosaminoglicano (Bioecolians[®]) poderão possibilitar uma degradação específica do filme por enzimas produzidas pela microflora colônica, independente de variações de pH que possam existir entre diferentes indivíduos, possibilitando uma cinética de liberação modificada de fármacos sítio-alvo-específica.

Filmes a base de polímeros naturais também têm sido utilizados em busca de novas tecnologias de revestimento de alimentos, como mostra Fakahouri et al. (2007) que desenvolveu filmes a base de gelatina e amidos nativos de trigo, batata, sorgo e arroz para o revestimento de uvas; Farias et al. (2012) desenvolveram filmes a base de amido de mandioca e polpa de acerola que além de filmes de revestimento apresentam uma característica funcional pela presença da vitamina C. Silva (2011) trabalhou no desenvolvimento de filmes a base de

amido e goma para aplicação como embalagens ativas, isto é, que interagem com o alimento visando a sua melhor conservação e aumentando o tempo de prateleira.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- Desenvolvimento e caracterização de membranas de amido e de amido e sulfato de condroitina.

3.2 Objetivos Específicos

- Estudo da composição quantitativa de amido e plastificante para o desenvolvimento de membranas;
- Estudo da composição da associação do amido e sulfato de condroitina para o desenvolvimento de membranas;
- Análise macroscópica das membranas de amido e amido com sulfato de condroitina;
- Avaliar as propriedades de resistência à degradação das membranas de amido e amido com sulfato de condroitina;
- Avaliar a capacidade de intumescimento das membranas de amido e amido com sulfato de condroitina;

4. MATERIAS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Para a produção das membranas (filmes) utilizou-se o amido de milho (VIAFARMA®) e Sulfato de Condroitina (FAGROM®) como polímeros; e sorbitol (VIAFARMA®) como plastificante. Utilizou-se água destilada como solvente.

4.2 Equipamentos

Os equipamentos utilizados foram: balança analítica (PRECISA® MOD. 205 A SCC), balança de precisão (GEHAKA® MOD. B64001), Chapa aquecedora com agitação magnética (BIOMIXER®), Desintegrador (NOVA ÉTICA® MOD 301-AC) e estufa de secagem (LABTRADE® MOD. EB100). Todos os equipamentos encontram-se na Farmácia Escola da Universidade Federal do Ceará (UFC).

4.3 Produção dos filmes

Foram produzidas seis formulações (Ver tabela 1) que foram denominadas de Formulação (F) 1, 2, 3, 4, 5 e 6. As formulações 1, 2 e 3 foram produzidas com amido e sorbitol, e as 4, 5 e 6 foram produzidas utilizando amido, sulfato de condroitina (SC) e sorbitol. As formulações 1 e 2 foram desenvolvidos com 4 g de amido/100 g de solução filmogênica, enquanto que as formulações 3, 4, 5 e 6 foram produzidos com 5g de polímeros/100 g de solução filmogênica.

Tabela 1: Composição dos filmes produzidos.

Formulações	AMIDO (g/100g de solução)	SC (g/100 g de polímero)	SORBITOL (g/100 g de polímero)
1	4	0	20
2	4	0	50
3	5	0	50
4	90*/5	10	50
5	85*/5	15	50
6	80*/5	20	50

*Porcentagem de amido para cada 5g de polímero/100 g da solução filmogênica

As membranas foram produzidas pelo processo de *casting*, que é o processo onde os filmes são formados pela evaporação de solvente. Para ocorrer a geleificação do amido, adicionou-se sorbitol e água, e após a adição do amido, procedeu-se um aquecimento até uma temperatura em torno de 90 a 95 °C, mantendo-se essa temperatura por 10 minutos para estabelecer as ligações intermoleculares e, assim, favorecer a formação do gel. Para membranas de amido e SC, adicionou-se sorbitol e água e, sob agitação constante e aquecimento em torno de 45 °C, foi adicionado o SC. Após 10 minutos, foi adicionado o amido e a temperatura foi elevada à necessária para formar a solução filmogênica. Ao final do processo, a solução foi distribuída em uma placa de acrílico com espaços demarcados para cada filme (aproximadamente 14x2 cm) e foi armazenada em estufa (LABTRADE® MOD. EB100) à 37 °C (± 2 °C) por um período de 24 horas.

4.4 Caracterização dos filmes de amido e amido com sulfato de condroitina

4.4.1 Avaliação Macroscópica

Os filmes foram avaliados macroscopicamente quanto aos parâmetros de presença de bolhas, transparência, separação de fases, presença de rachaduras e flexibilidade (BUNHAK et al., 2007).

4.3.2 Teste de desintegração

Por se tratar de uma forma farmacêutica sólida, a técnica utilizada para o teste de

desintegração de comprimidos e cápsulas segundo a Farmacopéia Brasileira (2010) com modificações. Para o teste de desintegração foi utilizado o Desintegrador com cuba (NOVA ÉTICA® MOD 301-AC) alocado no Laboratório de Controle de Qualidade Físico-Químico da Farmácia Escola da UFC. Os lotes foram encaixados em cada orifício do aparato, imergidos numa cuba com 700 mL de Solução Tampão fosfato pH 6,8, a uma temperatura de 37 °C, sob agitação, durante 1 h e 30 minutos.

4.3.3 Teste de Intumescimento

O teste do grau de intumescimento foi realizado com base em Borges (2013) com algumas modificações. Os filmes foram colocados em suportes adequados e imersos em 60 mL de solução tampão pH 6,8 (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010) durante 1 hora. Em tempos previamente determinados (10, 20, 30, 40 e 60 minutos), os suportes foram retirados do meio para a avaliação do grau de intumescimento, utilizando o método gravimétrico, através da seguinte equação (1):

Equação 1:

$$GI: \frac{m_f - m_i}{m_i} \times 100$$

Onde: GI é o grau de intumescimento em (%); m_f é a massa final da pesagem em cada um dos tempos; m_i massa inicial com o filme seco.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Análise Macroscópica

Segundo Bunhak et al. (2007) a análise das características macroscópicas e morfológicas, principalmente com relação a transparência, presença de bolhas de ar e rachaduras é de fundamental importância uma vez que a integridade dos filmes obtidos influencia na qualidade dos mesmos. A tabela 2 mostra as características avaliadas e os resultados evidenciados:

Tabela 2: Avaliação Macroscópica dos filmes produzidos

Filmes Avaliados	Bolhas de ar	Rachaduras	Separação de fases	Flexibilidade	Transparência
F1	+	+	-	+	+++
F2	-	-	-	+++	+++
F3	-	-	-	+++	++
F4	-	-	-	+++	+
F5	-	-	-	++	+
F6	-	+	-	+++	+

- Ausência + Levemente Presente ++ Medianamente Presente +++ Fortemente presente

As formulações 1, 2 e 3 constituídas apenas de amido e sorbitol, se mostraram mais transparentes que as formulações acrescidas de SC. Isso sugere, que a presença de SC aumenta o grau de opacidade do produto em estudo, visto que as formulações 4, 5 e 6 apresentaram-se mais opacas que as demais. Os resultados da Tabela 2, também sugerem que, quanto maior a quantidade de amido, menor será o grau de transparência, já que as formulações 1 e 2, com 4% p/p de amido, foram mais transparentes que a F3, com 5% do mesmo polímero. O aspecto visual dos filmes foi afetado pelo teor de polímero e pela presença de SC, porém a proporção de plastificante não influenciou na opacidade do mesmo, já que os lotes 1 e 2, se mantiveram com o mesmo teor de transparência.

A transparência é geralmente desejável quando o filme for aplicado para recobrimento de alimentos, uma vez que não bloqueia a visualização do produto, podendo ser utilizado em uma situação onde o produto acondicionado deva ser observado pelo

consumidor, pois pode-se identificar, perfeitamente, qualquer objeto colocado sob os filmes.

Com relação à flexibilidade, a formulação 1, desenvolvida com 20 g de sorbitol/100 g de amido, se apresentou como a mais quebradiça quando comparada as formulações 2, 3, 4, 5 e 6, que foram desenvolvidos com 50g de sorbitol/100 g de polímero. Esse resultado indica que a proporção do plastificante é um dos parâmetros críticos para alcançar uma boa elongação do filme. Mali et al. (2005) afirmaram que os plastificantes são responsáveis por conferir uma flexibilidade maior à estrutura polimérica, aumentando a mobilidade das cadeias do amido e diminuindo a rigidez do material. Com isso, favorecem a transição do material de um estado vítreo, caracterizado por uma menor mobilidade molecular entre as cadeias do polímero e por uma maior rigidez, para um estado borrachento ou gomoso, de maior mobilidade molecular e, conseqüentemente, maior flexibilidade (MALI; GROSSMANN; YAMASHITA, 2010). Entretanto, se o plastificante for empregado em uma quantidade muito pequena, abaixo de 20%, este pode não exercer seus efeitos, e atuar como anti-plastificante (MALI et al., 2005).

A flexibilidade do material é uma característica importante, onde uma elevada elongação é um fator decisivo para sua utilização como filme de revestimento. Para membranas bucais de liberação controlada de fármacos, a baixa resistência mecânica dos mesmos é inaceitável, uma vez que membranas quebradiças podem levar a uma liberação rápida e descontínua do fármaco.

5.2. Teste de desintegração

O teste de desintegração foi realizado durante 1 h e 30 min. Não foi possível determinar a porcentagem de desintegração porque nenhuma das formulações se desintegrou totalmente ao final desse tempo. Entretanto, através de uma análise visual podemos observar algumas diferenças na desintegração entre as formulações (Figura 5).

A liberação controlada de fármacos através de filmes poliméricos é determinada pelas propriedades de dissolução do filme no trato gastrintestinal ou pela permeabilidade aos líquidos gastrintestinais.

Os filmes que sofreram maior degradação foram as formulações 1 e 2, a F6 permaneceu quase intacta ao longo do tempo, e as formulações 3, 4 e 6, degradaram, aparentemente, na mesma proporção.

Figura 5: Filmes de amido e amido com sulfato de condroitina após o teste de degradação.



As formulações 1 e 2, constituídas de 4g de amido/100 g de solução filmogênica se degradaram mais rapidamente que os demais lotes com 5g de polímero/100 g de solução filmogênica, sugerindo que quanto maior o teor de polímero mais compacta será a membrana, e portanto, mais difícil será a permeação do solvente através do filme, sendo menor a sua degradação. A presença de SC nas membranas diminuiu a hidrofilicidade do amido e, quanto maior o teor de SC p/p por polímero, maior será a resistência à degradação. Esses resultados podem estar relacionados com o alto peso molecular do SC, que, consequentemente, interage menos com água (SANTOS, 2009). De forma contrária, Borges (2013), avaliou que a adição de colágeno hidrolisado em membranas de desintegração oral, aumentava, consideravelmente, o tempo de desintegração dos filmes, e esse comportamento estava relacionado com a reduzida massa molecular do colágeno hidrolisado, que consequentemente, aumentava a sua interação com a água.

Uma das desvantagens dos filmes a base de amido é a sua elevada

hidrofilicidade. Sua rápida absorção de água faz com que o material intumescça e sofra uma ruptura, o que pode atrapalhar nas suas propriedades mecânicas e de barreira, essa propriedade do amido incentiva a busca de alternativas para diminuir suas propriedades hidrofílicas (THIRÉ, 2004). Com isso, a associação do amido com SC pode ser considerada promissora para o desenvolvimento de filmes que necessitem manter a sua integridade estrutural durante a sua função.

5.3 Teste de Intumescimento

O índice de intumescimento foi aplicado para determinar o grau de hidratação dos filmes obtidos. Esses ensaios demonstraram, conforme o gráfico 1 que, apesar das alterações apresentadas, houve um período de equilíbrio da hidratação para praticamente todas as formulações entre 10 e 60 min.

O grau de intumescimento foi avaliado durante 1 hora nos tempos 10, 20, 30, 40 e 60 min. Na tabela 3 estão relacionados os resultados para cada lote:

Tabela 3: Grau de intumescimento em % dos filmes avaliados

Grau de Intumescimento (%)						
Tempo (min)	Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6
10	9,2	5,45	6,53	6,4	6,72	5,01
20	5,87	6,45	7,59	7,38	6,04	5,99
30	5,97	6,11	7,1	7,92	7,44	7,1
40	5,81	6,17	6,66	6,67	6,06	5,2
60	5,15	6,84	-	-	5,82	5,79
Média (GI)	6,4	6,204	6,97	7,0925	6,416	5,818
Média do grau de intumescimento para as formulações avaliadas:						6,48

O grau de intumescimento para os lotes avaliados apresentou valores baixos. Para todas as formulações ao longo dos 60 minutos a média de intumescimento foi em torno de 6,5 %. Esse baixo valor de intumescimento (%) das membranas avaliadas em 1 hora está confirmando os resultados de não degradação das mesmas em 1 hora e 30 minutos, visto que, a avaliação do índice de intumescimento em filmes isolados permite verificar por antecipação a perspectiva de degradação, que está relacionada ao grau de hidratação do sistema, ao mesmo tempo em que a liberação do fármaco se encontra intrinsecamente dependente também da

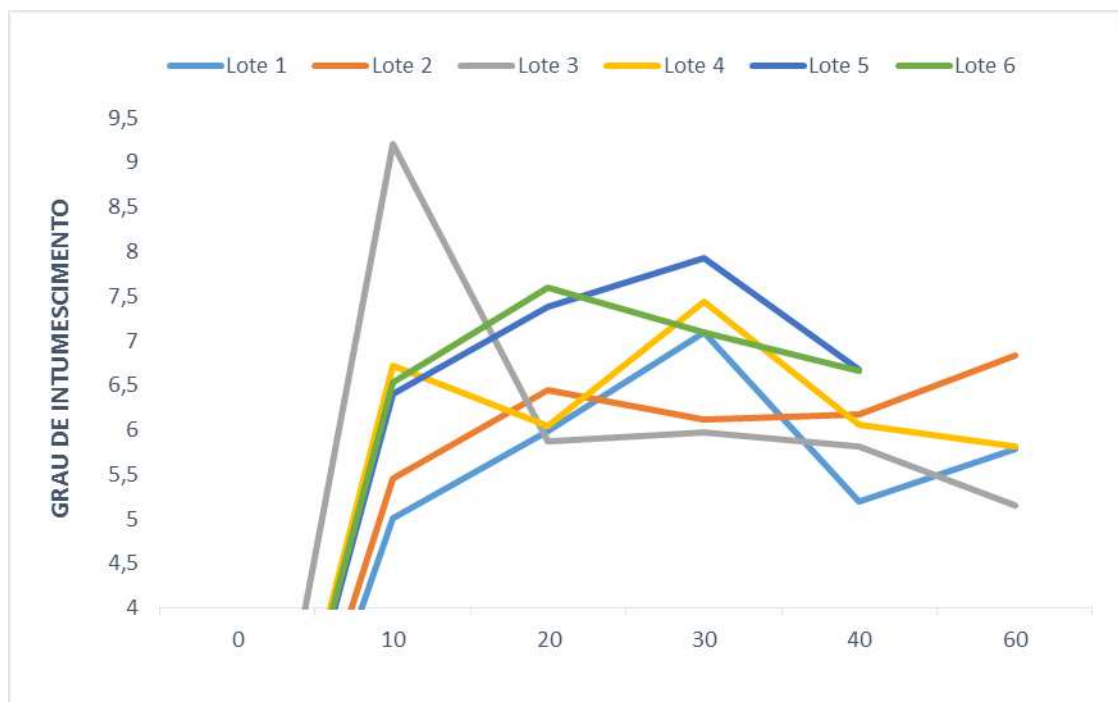
permeabilidade da membrana.

Analisando o gráfico 1, observa-se que o filme da formulação 3 apresentou um pico maior de hidratação nos primeiros 10 minutos, e que ao longo dos 60 min sua hidratação permaneceu praticamente constante. Esse intumescimento inicial, pode ser justificado pela alta hidrofilicidade do amido, pois, de todos os filmes avaliados, a formulação 3 é a que contém a maior quantidade de amido, 5%, e isso pode ter gerado uma hidratação imediata da formulação, atingindo seu ponto máximo de intumescimento já nos primeiros 10 minutos.

Essa elevada taxa de absorção é uma desvantagem para esses filmes, pois uma rápida absorção de água traz consequências indesejáveis como a redução da estabilidade do polímero. Isso porque a presença constante da umidade na estrutura do polímero provoca o intumescimento da matriz, levando a desagregação das fibras e acelerando o processo de degradação por ataque de microorganismos (FERNANDES, 2009).

Ainda, analisando o gráfico 1, observa-se que os maiores picos de intumescimento acontecem nos primeiros 20 minutos (formulação 2, 3 e 6) e 30 minutos (formulações 1, 4 e 5).

Gráfico 1: Valores de intumescimento (%) versus tempo de análise



Comparando as formulações 2 e 3, ambas com amido e sorbitol, variando apenas a concentração do polímero, observa-se que quanto maior o percentual de amido, mais rápido foi o intumescimento, isto é, a capacidade de hidratação aumenta com a concentração do amido na formulação. Matta Junior et al. (2011) também observaram em seus estudos que o aumento da concentração do amido de ervilha na solução filmogênica aumentava a hidratação desses filmes.

Outro fator importante em filmes de amido é a influência do plastificante. Se avaliarmos as formulações 1 e 2, ambas com a mesma quantidade de amido e diferentes concentrações de plastificante, observa-se que a formulação com maior quantidade de sorbitol (F2) teve uma porcentagem de intumescimento maior, apesar da F1 apresentar um pico em 30 minutos maior que a apresentada pela F2. Isto pode ser explicado pelo caráter hidrofílico do plastificante, que facilita a hidratação do polímero. Esses resultados também foram encontrados por Matta Junior (2011) onde relata em seus estudos, que os filmes que apresentaram menor solubilidade foram os produzidos sem plastificante.

Avaliando as formulações 4, 5 e 6, produzidas com a associação dos polímeros amido e SC, observou-se que todos se comportaram de uma forma semelhante no teste de intumescimento. A F4 intumescceu mais rápido, nos primeiros 20 minutos, entretanto ao longo dos 60 minutos seu grau de intumescimento foi menor que as outras formulações.

Comportamento semelhante a F3, que intumescceu rapidamente e em seguida, o grau de intumescimento foi diminuindo, uma hipótese para esse comportamento, pode ser a presença de uma grande quantidade de amido, já que dentre os filmes produzidos com a adição do SC, a F4 é composta por 90% de amido e 10% de SC, tendo, portanto, a maior quantidade de amido. Já as formulações 5 e 6 apresentaram um grau de intumescimento muito semelhante, ambas apresentaram um grau de intumescimento mais uniforme, sendo a F5 a que apresentou uma capacidade de hidratação mais gradual e crescente, ao longo do tempo. As formulações 5 e 6 não tiveram como ser avaliadas quanto a % de intumescimento no tempo de 60 minutos, pois os valores encontrados não foram significativos. O intumescimento resulta de um balanço entre as forças de dispersão atuando nas cadeias hidratadas e as forças coesivas devido às ligações covalentes cruzadas. Isso sugere que, a hidratação do amido é controlada pela presença do SC, e que as formulações ideais para filmes de liberação modificada seriam as formulações 5 e 6, onde as proporções dos polímeros Amido:SC é 85:15 (lote 5) e 80:20 (lote 6), respectivamente.

Fernandes (2009) observou em seus estudos com membranas a base de quitosana e SC que houve uma diminuição do grau de intumescimento com o tempo. Na primeira hora o grau de intumescimento atinge o seu ápice e aparentemente após esse período os filmes atingem um equilíbrio no processo de absorção de água. Bunhak et al. (2007) também observou nos seus estudos essa tendência em atingir o equilíbrio de hidratação. Ele desenvolveu membranas de polimetacrilato com SC, e observou que apesar das alterações apresentadas, houve um período de equilíbrio da hidratação para praticamente todas as composições entre 10 e 60 min. O mesmo ocorreu neste estudo, onde foi evidenciado um pico em torno de 30 minutos no grau de intumescimento, seguido por uma redução gradual dessa taxa no restante do tempo.

6. CONCLUSÃO

Os resultados deste trabalho demonstraram que é possível o desenvolvimento de filmes a base de amido e amido com sulfato de condroitina a partir de técnicas simples com boas propriedades de flexibilidade e superfícies homogêneas, evidenciado pela ausência de bolhas e rachaduras. Estudos futuros serão realizados, com a adição de corantes ou flavorizantes com o objetivo de melhorar suas características sensoriais.

A baixa capacidade de hidratação dos filmes avaliados se torna um fator positivo para o desenvolvimento de filmes de revestimento, uma vez que sua aplicação envolve exposição ao ambiente, e essa característica aumenta sua estabilidade a microorganismos.

A degradação dos filmes foi considerada lenta, o que os torna promissor para diversas aplicações, incluindo filmes de liberação controlada. Para essa aplicação, os lotes 5 e 6 foram considerados os mais apropriados.

Serão necessários a realização de outros ensaios, como a Microscopia Eletrônica de Varredura e o Difração de Raio X, para uma melhor compreensão da interação entre o amido e SC. Apesar disso, o desenvolvimento de membranas com a associação de ambos os polímeros é bastante promissora.

7. REFERÊNCIAS

ALVES, V. et al. A. Design of biodegradable composite films for food packaging. *Desalination*, 199(1), 331-333, 2006.

ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vocabulário Controlado De Formas Farmacêuticas, Vias De Administração e Embalagens De Medicamentos. 1ª Ed, 2011. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/497d908047458b5f952bd53fbc4c6735/vocabulario_controlado_medicamentos_Anvisa.pdf?MOD=AJPERES Acesso em: 28 mai 2015.

AVACHAT, Amelia M.; GUJAR, Kishore N.; WAGH, Kishor V.. Development and evaluation of tamarind seed xyloglucan-based mucoadhesived buccal films of rizatriptan benzoate. **Elsevier**. Maharashtra, p. 537-542. ago. 2013.

BALA, R; PAWAR, P; KHANNA, S; ARORA, S. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2013;3(2):67-76. doi:10.4103/2230-973X.114897.

MARAJAN, Ritu et al. International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences. **International Journal Of Pharmaceutical, Chemical And Biological Sciences**. Madhya Pradesh, p. 1097-1108. jan. 2013.

BONDINI, Renata Barbosa. **Desenvolvimento de filmes de desintegração oral incorporados com os extratos de erva baleeira (Cordia verbenácea) e cúrcuma (Curcuma longa)**. 2015. 152 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2015.

BORGES, Josiane Gonçalves. **Filmes de desintegração oral para liberação de compostos bioativos**. 2012. 105 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2013.

BRASIL ESCOLA, Amido: Constituição Química e Fontes, Jennifer Fogaça. Disponível

em: < <http://www.brasilecola.com/quimica/amido.htm>>. Acesso em: 28 mai 2015

BUNHAK, Élcio José et al. 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**, Maringá, v. 30, n. 2, p.312-317, jan. 2007.

EL-KAMEL, A. H.; ASHRI, L. Y.; ALSARRA, A. Micromatrical metronidazole benzoate film as a local mucoadhesive delivery system for treatment of periodontal diseases. **AAPS PharmSciTech**, Arlington, v. 8, n. 3, p. E184-E194, 2007.

FAKHOURI, Farayde Matta et al . Filmes e coberturas comestíveis compostas à base de amidos nativos e gelatina na conservação e aceitação sensorial de uvas **Crimson.Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas , v. 27, n. 2, p. 369-375, June 2007 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-20612007000200027&lng=en&nrm=iso>. acesso em 24 Mai 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-20612007000200027>.

FARIAS, Mônica Guimarães et al. Caracterização Físico-Química De Filmes Comestíveis De Amido Adicionado De Acerola. **Química Nova**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 3, p.546-552, nov. 2012.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA, Anvisa, 2010. Disponível em < http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/volume1.pdf> Acesso em: 28 mai 2015.

FERNANDES, Ligia Lopes. **Produção e Caracterização de membranas de quitosana e quitosana com sulfato de condroitina para aplicações biomédicas**. 2009. 57 f. TCC (Graduação) - Curso de Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.

INSUMOS, Amidos: fontes, estruturas e propriedades funcionais. Disponível em: <

http://www.insumos.com.br/aditivos_e_ingredientes/materias/124.pdf> Acesso em: 28 mai 2105.

ISSOTON, Francine Suélen. **Desenvolvimento e Caracterização de filmes de amido de milho eterificado com plastificante glicerol, sorbitol e Poli (Álcool vinílico)**. 2013. 100 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Processos e Tecnologias, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 2013.

MALI, Suzana et al. Water sorption and mechanical properties of cassava starch films and their relation to plasticizing effect. **Carbohydrate Polymers**. Londrina, p. 283-289. jan. 2005.

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

MATTEI, D. et al. Análises das propriedades físicas e antimicrobianas de filmes a base de amido contendo óleo essencial de Tetradenia riparia (Hochst.) Codd E Rosmarinus officinalis L. - LAMIACEAE. Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR, Umuarama, v. 16, n. 2, p. 129-136, jul./dez. 2013.

MATTA JUNIOR, Manoel D. da et al. Propriedades de barreira e solubilidade de filmes de amido de ervilha associado com goma xantana e glicerol. **Polímeros**, Piracicaba, v. 21, n. 1, p.67-72, 2011. FapUNIFESP (SciELO). DOI: 10.1590/s0104-14282011005000011.

PIAI, Juliana Francis. **Preparação e Caracterização De Complexos Polieletrólitos De Quitosana/Sulfato De Condroitina e Estudos De Liberação Controlada**. 2008. 61 f. Dissertação (Mestrado) – Curso de Química, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2008.

RODRIGUES, Delane da Costa. **Influência De Amido De Mandioca E Cera De Carnaúba Sobre As Propriedades Físicas De Filme À Base De Goma De Cajueiro**. 2012. 89 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

RIGO, Lisandra Naiara. **Desenvolvimento e caracterização de filmes comestíveis**. 2006. 130 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia de Alimentos, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões, Erechim, 2006.

SANTOS, Caetano Vaz dos. **Sulfato de Condroitina: da matéria prima À terapêutica**. 2009. 79 f. Monografia (Especialização) - Curso de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

SOUTO-MAIOR, João Philype Andrade et al. 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**, Maringá, v. 44, n. 2, p.204-213, jun. 2008.

SUDHAKAR, Yajaman; KOUTSU, Ketousetuo; BANDYOPADHYAY, A K. Buccal bioadhesive drug delivery--a promising option for orally less efficient drugs. **Journal Control Release**. India, p. 15-40. jul. 2006.

THIRE, Rossana M. S. M. et al . Redução da hidrofiliicidade de filmes biodegradáveis à base de amido por meio de polimerização por plasma. **Polímeros**, São Carlos , v. 14, n. 1, p. 57-62, Mar. 2004 .

VICENTINI, Nívea Maria. Elaboração e caracterização de filmes comestíveis à base de fécula de mandioca para uso em pós-colheita. 2003. xvii, 198 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrônômicas, 2003. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/103261>>.

ZAIRE, C. E. F. et al. dos Informativo do CRIM – Centro Regional de Informação de Medicamentos 1 (2005) Ano VII. Disponível em: <<http://www.farmaciauniversitaria.ufrj.br/informativo/Info2005glucosamina.pdf>>.