

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
CURSO EM ENGENHARIA QUÍMICA**

DAIELE MUNIQUE DE SOUZA COSTA DOS SANTOS MACENO

**PRODUÇÃO DE BIOFILMES À BASE DE QUITOSANA PARA A LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE NAPROXENO®**

**Bagé
2019**

DAIELE MUNIQUE DE SOUZA COSTA DOS SANTOS MACENO

**PRODUÇÃO DE BIOFILMES À BASE DE QUITOSANA PARA A LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE NAPROXENO®**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Engenharia
Química da Universidade Federal do
Pampa, como requisito parcial para
obtenção do Título de Bacharel em
Engenharia Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Alejandra
Liendo
Coorientador: Prof. Me. Maurício Dalla
Costa Rodrigues da Silva

**Bagé
2019**

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

M141p Maceno, Daiele Munique de Souza Costa
Produção de biofilmes à base de quitosana para
liberação controlada de Naproxeno® / Daiele Munique
de Souza Costa dos Santos Maceno.
68 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Pampa, ENGENHARIA QUÍMICA,
2019.

"Orientação: Maria Alejandra Liendo;
Coorientação: Mauricio Dalla Costa".

1. Liberação Controlada. 2. Biopolímeros. 3.
Biofilmes. 4. Quitosana. 5. Naproxeno®.

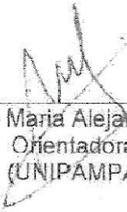
DAIELE MUNIQUE DE SOUZA COSTA DOS SANTOS MACENO

PRODUÇÃO DE BIOFILMES À BASE DE QUITOSANA PARA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE NAPROXENO®

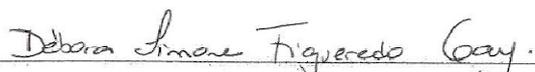
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Engenharia Química da Universidade Federal do Pampa, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Engenharia Química.

Trabalho de Conclusão de Curso defendido e aprovado em: 12 de julho de 2019.

Banca examinadora:



Prof.^a Dr.^a Maria Alejandra Liendo
Orientadora
(UNIPAMPA)



Prof.^a Dr.^a Débora Simone Figueredo Gay
(UNIPAMPA)



Eng. M.^a Cecilia Dutra Garcia
(UNIPAMPA)

Dedico este trabalho principalmente a
minha avó e a minha mãe.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Pampa, pela estrutura proporcionada para a minha formação profissional.

A minha vó, por toda paciência e dedicação enquanto viva.

A minha mãe, por ser meu exemplo diário de perseverança e luta.

Aos meus orientadores, Prof^a. Dr^a. Maria Alejandra Liendo e Prof. Me. Maurício Dalla Costa Rodrigues da Silva, pela confiança, paciência e ensinamentos compartilhados.

Aos professores do curso de Engenharia Química da Unipampa, pelos sábios ensinamentos.

Aos meus amigos que estavam comigo sempre que precisei e me deram suporte para chegar até aqui.

“É necessário ter o caos cá dentro para gerar uma estrela.”

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Dispositivos de liberação controlada de fármacos objetivam principalmente minimizar a necessidade de doses tóxicas e prover um melhor controle da liberação do princípio ativo ao longo do tempo de tratamento. O Naproxeno[®] é um anti-inflamatório não esteroidal (AINE), analgésico e antipirético, usado para o tratamento de doenças reumáticas e processos inflamatórios agudos. Em tal contexto, o referido trabalho objetivou a obtenção de biofilmes de quitosana para liberação controlada de Naproxeno[®]. Os filmes foram preparados pelo método de evaporação de solvente, através da dissolução da quitosana em ácido acético (1% v/v), para uma concentração final da solução polimérica (1% m/v), seguida da incorporação de Naproxeno[®] (0,1 mg/ml). A quitosana foi analisada quanto ao seu grau de desacetilação, já o Naproxeno[®] foi avaliado quantitativamente o princípio ativo presente em cada comprimido. Após a obtenção, os biofilmes foram caracterizados por meio de análises de grau de cristalinidade, difratômetro de raios X (DRX), espectroscopia na região do ultravioleta-visível (UV-Vis), permeabilidade de vapor d'água, perfil de liberação, dissolução, além do teste de tração e espessura do filme. No ensaio de DRX, observou-se que a incorporação do fármaco na solução de quitosana possibilitou a redução da cristalinidade da membrana. No ensaio de liberação, foi evidenciado que a quitosana exerceu papel fundamental na modulação do perfil de liberação do fármaco, possibilitando a detecção do Naproxeno[®] e indicando ser promissor no desenvolvimento de biofilmes para serem usados como dispositivos de liberação controlada de fármacos. Destaca-se também que os biofilmes apresentaram propriedades de tensão, não compatíveis e adequados para serem usados como dispositivos para liberação controlada de fármacos. Os resultados da dissolução demonstraram que o material tem caráter hidrofílico. Mediante o exposto, conclui-se que o sistema apresentou homogeneidade e adequada interação química entre os constituintes e foi possível obter biofilmes à base de quitosana para liberação controlada de Naproxeno[®].

Palavras-chave: Liberação controlada. Quitosana. Biofilme. Biopolímeros.

ABSTRACT

Release devices controlled drug release devices are primarily intended to minimize the need for toxic doses and to provide a better control of the release of the active ingredient over the course of treatment. Naproxen™ is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), analgesic and antipyretic, used for the treatment of rheumatic diseases and acute inflammatory processes. In this context, this work aimed to obtain chitosan biofilms for the controlled release of Naproxeno™. The films were prepared by the solvent evaporation method, by dissolving the chitosan in acetic acid (1% v/v), to a final concentration of the polymer solution (1% m/v), followed by the incorporation of Naproxeno™ (1 mg/ml). Chitosan was analyzed for its degree of deacetylation, while Naproxen™ was quantitatively evaluated for the active principle present in each tablet. Biofilms were characterized by crystallinity, X-ray diffractometer (XRD), ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopy, water vapor permeability, release profile, dissolution, in addition to the tensile test and film thickness. In the XRD assay it was observed that the incorporation of the drug in the chitosan solution allowed the reduction of the crystallinity of the membrane. In the release assay, it was evidenced that chitosan played a fundamental role in the modulation of the drug release profile, allowing the detection of Naproxen™ and indicating promising in the development of biofilms to be used as controlled drug release devices. It is also noted that biofilms exhibited tension properties, not compatible and suitable for use as devices for controlled release of drugs. Dissolution results demonstrated that the material is hydrophilic in character. It was concluded that the system presented homogeneity and adequate chemical interaction between the constituents and it was possible to obtain chitosan-based biofilms for the controlled release of Naproxen™.

Keywords: Controlled release. Chitosan. Biofilm. Biopolymers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Reação para a produção de quitosana a partir de quitina.....	21
Figura 2 – Estrutura molecular dos biopolímeros quitina e quitosana.....	22
Figura 3 – Estrutura macromoleculares de celulose, quitina e quitosana.....	23
Figura 4 – Biofilme para liberação de fármaco.....	27
Figura 5 – Variações de concentração de fármacos na corrente sanguínea.....	28
Figura 6 – Representação esquemática do processamento de biofilmes.....	29
Figura 7 – Estrutura molecular do Naproxeno [®]	30
Figura 8 – Célula de pesagem (copo de Payne).....	36
Figura 9 – Curva de titulação potenciométrica da solução de quitosana.....	42
Figura 10 – Fotografia do biofilme de quitosana com adição de Naproxeno [®] ...	43
Figura 11 – Comportamento mecânico dos filmes.....	46
Figura 12 – Ganho de massa da célula no período de 7 dias.....	48
Figura 13 – Difratoograma da quitosana pura e do biofilme.....	50
Figura 14 – Espectro do UV Visível do Naproxeno [®]	52
Figura 15 – Espectro do UV Visível da curva padrão de Naproxeno [®]	52
Figura 16 – Perfil de liberação do fármaco.....	53
Figura 17 – Intumescimento do biofilme em água.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais fontes de quitina.....	29
Tabela 2 – Reagentes utilizados na produção dos biofilmes de quitosana.....	31
Tabela 3 – Equipamentos utilizados na produção e caracterização dos biofilmes	32
Tabela 4 – Material utilizado na produção e caracterização dos biofilmes.....	32
Tabela 5 – Quantidade de princípio ativo teórico e real presente no fármaco.....	40
Tabela 6 – Grau de desacetilação da quitosana comercial.....	42
Tabela 7 – Espessura média das amostras dos biofilmes.....	44
Tabela 8 – Valores de força, tensão e alongamento dos biofilmes.....	47
Tabela 9 – Permeabilidade a vapor d'água dos biofilmes.....	49
Tabela 10 – Índice de cristalinidade da quitosana e do biofilme.....	51

LISTA DE SÍMBOLOS

- A. – Área da matriz polimérica
- A_{1320} . – Área integrada do pico central do grupamento amida III (1320 cm^{-1})
- A_{1420} . – Área integrada do pico central do grupamento CH_2 (1420 cm^{-1})
- Cp. – comprimido
- C_a . – concentração do ácido em mol/L
- C_b . – concentração da base em mol/L
- DRX. – difração de raios X
- ϵ . – deformação dos filmes
- F. – força de ruptura
- FTIR. – espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier
- GD. – Grau de desacetilação
- HIn. – Base ácida
- In^- – Base conjugada
- Icr. – índice de cristalinidade relativo
- I_1 . – intensidade do mínimo de difração
- I_2 . – intensidade do máximo de difração
- \dot{V} . – Fluxo
- K_a . – Constante de dissociação
- L. – alongação do filme durante o experimento
- $m_{\text{naproxeno}}$. – Massa de Naproxeno
- $n_{\text{naproxeno}}$. – número de mols do Naproxeno[®]
- n_{NaOH} – número de mols do hidróxido de sódio titulado
- pH. – indicador de potencial hidrogeniônico
- $\text{p}K_a$ – constante de acidez
- P_w . – permeabilidade de vapor de água
- R. – dissolução
- S. – área seccional do filme
- V_{NaOH} . – Volume de hidróxido de sódio titulado
- V_a . – Volume total de ácido adicionado
- V_b . – Volume da base no fim da titulação
- W. – Massa da amostra

W_0 . – massa inicial da matriz polimérica

W_1 . – massa final da matriz polimérica

ΔP . – Pressão de vapor de água

$\frac{\delta m}{\delta t}$. – Variação da massa de água pelo tempo

σ . – tensão

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	OBJETIVOS.....	18
2.1	Objetivo geral.....	18
2.2	Objetivos específicos.....	18
3.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
3.1	Quitina e quitosana.....	19
3.1.1	Procedência da quitina.....	19
3.1.2	Obtenção da quitina e quitosana.....	20
3.1.3	Propriedades físico-químicas da quitina e quitosana.....	22
3.1.4	Aplicações da quitosana.....	24
3.2	Biofilmes.....	25
3.3	Liberação controlada de fármacos.....	27
3.4	Naproxeno [®]	30
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	31
4.1	Material.....	31
4.1.1	Reagentes.....	31
4.1.2	Equipamentos e material.....	32
4.2	Métodos.....	33
4.2.1	Quantidade de princípio ativo presente no fármaco.....	33
4.2.2	Grau de desacetilação da quitosana.....	34
4.2.3	Produção do biofilme.....	34
4.2.4	Espessura do biofilme.....	35
4.2.5	Ensaio mecânico de tração do biofilme.....	35
4.2.6	Ensaio de permeabilidade de vapor d'água do biofilme.....	36
4.2.7	Grau de cristalinidade do biofilme.....	38
4.2.8	Determinação do espectro de absorção no UV-Vis do Naproxeno [®] e sua curva de calibração.....	38
4.2.9	Perfil de liberação do fármaco em água.....	39
4.2.10	Grau de intumescimento do biofilme.....	39
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40

5.1	Quantidade de princípio ativo presente no fármaco.....	40
5.2	Grau de desacetilação da quitosana.....	40
5.3	Produção do biofilme.....	42
5.4	Espessura do biofilme.....	43
5.5	Ensaio mecânico de tração do biofilme.....	45
5.6	Ensaio de permeabilidade de vapor d'água do biofilme.....	47
5.7	Grau de cristalinidade do biofilme.....	49
5.8	Determinação do espectro de absorção no UV-Vis do Naproxeno [®] e sua curva de calibração.....	51
5.9	Perfil de liberação do fármaco em água.....	53
5.10	Grau de intumescimento do biofilme.....	54
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
	REFÊRENCIAS.....	57

1 INTRODUÇÃO

Os fármacos são comumente utilizados para manter ou restituir a saúde. Em geral, um fármaco é constituído por um princípio ativo e deve ser ingerido pelo paciente através de uma via de administração apropriada. Podem ser encontrados nas formas farmacêuticas sólidas, semissólidas e líquidas. As formas sólidas via orais são as mais utilizadas (ALENCAR *et al.*, 2018).

Registra-se também a existência de uma pluralidade de sistemas de liberação de fármacos, aparecendo expressões para defini-los como liberação retardada (RETARD), repetida, controlada (CR), sustentada (SR), entre outras (SHEN; JASTI; LI, 2004).

Em terapias convencionais de administração de fármacos, a concentração da droga na corrente sanguínea aumenta até atingir o nível máximo de dissolução (pico) e então declina, sendo requerida a administração de nova dose para manter os níveis de concentração adequados. Elevadas concentrações acima do considerado como faixa terapêutica podem conduzir a toxicidade, enquanto concentrações subterapêuticas são ineficazes e em alguns casos levar a ineficácia do fármaco (LYRA *et al.*, 2007). Com o propósito de minimizar esse efeito, pesquisas recentes e o avanço científico no campo da nanotecnologia tornaram possível o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada com o objetivo de modular a liberação do fármaco na faixa terapêutica por tempo prolongado utilizando-se dosagem única (BIZERRA; SILVA, 2016).

Diversos sistemas de liberação controlada têm sido alvo de pesquisas utilizando biopolímeros – matrizes poliméricas biodegradáveis – como carreadores para liberação de vários tipos de fármacos, incluindo antibióticos, agentes antineoplásicos, anti-inflamatórios esteroides, peptídeos, proteínas e outros (MONÇÃO, 2018).

Um biopolímero é um material de origem renovável, que pode sofrer metabolismo dando origem a substâncias fisiologicamente inertes, que são eliminadas pelo organismo. Além disso, estes materiais podem ser biocompatíveis, ou seja, não iniciam processos imunes ou inflamatórios e são estáveis durante seu tempo de ação (THASSU; DELEERS; PATHAK, 2007).

Por outro lado, o constante avanço tecnológico industrial, combinado com o crescimento na produção e comercialização de produtos, tem sido repensada por consumidores, empresários e pesquisadores que descobriram nos polímeros naturais uma fonte de produtos com características biodegradáveis, não tóxicos, recicláveis e de fonte renovável (SANTOS, 2018b). Nesse contexto, matrizes poliméricas à base de quitosana têm recebido uma atenção especial, devido principalmente, a suas propriedades que são essenciais para a aplicação em formas de filme, de revestimentos farmacêuticos e de recuperação de tecidos lesionados. Além disso, as propriedades de interesse apresentam proximidade às de tecidos naturais, tais como hidrofiliabilidade, expansibilidade, permeabilidade seletiva, consistência macia e baixa tensão interfacial (AZEVEDO, 2007; GUIMARÃES, 2017).

Sendo assim, a inclusão de fármacos como anti-inflamatórios a filmes de quitosana permitiria não só a recuperação dos tecidos lesados mas também o controle de processos inflamatórios e da dor local (VEIGA, 2012). Em vista disso, o presente trabalho tem por objetivo a produção de filmes à base de quitosana para a liberação controlada de Naproxeno®.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Produzir filmes à base de quitosana para a liberação controlada de Naproxeno[®].

2.2 Objetivos específicos

- Verificar o comprimento de onda característico e obter a curva de calibração do Naproxeno[®].
- Determinar o grau de desacetilação da quitosana.
- Produzir filmes à base de quitosana.
- Adicionar Naproxeno[®] ao filme.
- Avaliar os filmes obtidos no estudo, qualitativamente e com base nas propriedades de tração, visando comparar com materiais disponíveis no mercado.
- Avaliar as características estruturais do filme através da obtenção da sua espessura, grau de cristalinidade e permeabilidade ao vapor de água.
- Avaliar o comportamento do filme no ensaio de liberação do fármaco em água.
- Avaliar a solubilidade do filmes com fármaco em água.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Quitina e quitosana

3.1.1 Procedência da quitina

Historicamente, há registros literários de que o biopolímero quitina tenha sido isolado pela primeira vez, em 1811, por Henri Braconnot, a partir das paredes celulares de fungos (PARK *et al.*, 2009). O termo quitina tem origem grega e deriva da palavra *Quiton* que significa túnica ou cobertura. Neste sentido, a quitina funciona como revestimento protetor em animais invertebrados (ROBERTS, 1992).

Este biopolímero – quitina – possui importante função no exoesqueleto e paredes celulares nos organismos, nos quais é um constituinte (RIBEIRO, 2017), sendo abundantemente encontrado em crustáceos, insetos e aracnídeos (KAYA *et al.*, 2016). A quantidade de quitina presente em cada organismo é variável e isso pode estar relacionado com a própria constituição biológica dos organismos, assim como o habitat e sazonalidade dos ecossistemas nos quais ocorrem (ASSIS; BRITO, 2008) como observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais fontes de quitina

Organismos		Quitina no Exoesqueleto %
Crustáceos	Caranguejo	14,00
	Lagosta	69,80
	Camarão	25,30
Insetos	Borboleta	64,00
	Mosca	54,80
Fungos	Mucos rouxil	44,50
	<i>Aspergillus niger</i>	42,00

Fonte: Ribeiro (2017)

3.1.2 Obtenção da quitina e quitosana

Na literatura há relatos de métodos de extração de quitina do exoesqueleto de crustáceos em várias condições de aplicação. Porém, ainda não há um processo único padronizado. Isso pode ser atribuído à constituição biológica dos diferentes organismos utilizados, assim como as diferentes etapas utilizadas no processo de extração da quitina (HAJJI *et al.*, 2014).

Os procedimentos mais utilizados comercialmente relacionados a este compostos são o isolamento de quitina a partir do exoesqueleto de crustáceos os quais envolvem tratamentos com ácido e a base para o processo de desmineralização e desproteínização (ABDOU; NAGY; ELSABEE, 2008), assim como os processos para sua desacetilação (YEN; YANG; MAU, 2009). A desacetilação da quitina é realizada para produzir seu principal derivado, a quitosana (CHIAPPISI; GRADZIELSKI, 2015).

Através do tratamento químico, a quitina, majoritariamente, é desacetilada com solução aquecida de hidróxido de sódio aquoso com concentrações variando entre $10,0 \text{ mol.L}^{-1}$ a $12,5 \text{ mol.L}^{-1}$ (PUVVADA; VANKAYALAPATI; SUKHAVASI, 2012). Os grupos acetila e a extensa cristalização tornam a quitina insolúvel em água e outros solventes orgânicos. No entanto, durante o processo de desacetilação da quitina, em partes do polímero, as ligações N-acetila são quebradas durante o contato com solução alcalina, ocorrendo a formação de unidades de D-glucosamina que contém aminas livres na cadeia da quitosana (RIBEIRO, 2017).

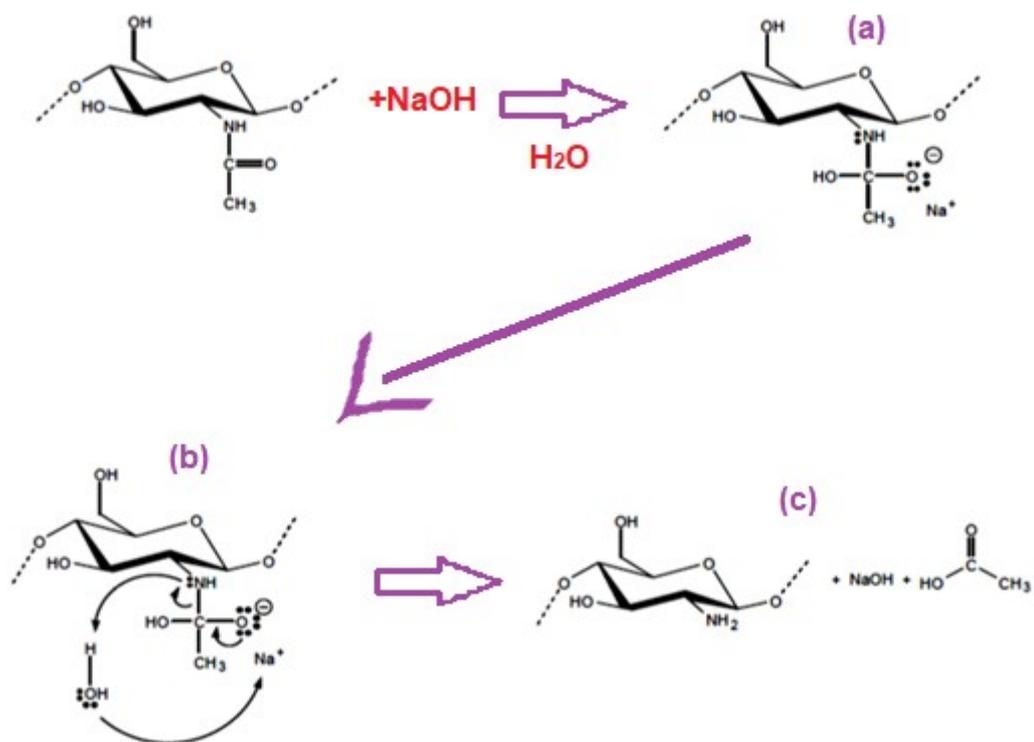
Mesmo que a reação de hidrólise alcalina dos grupos acetamida constituídos na cadeia molecular da quitina, que resulta na obtenção de quitosana, seja uma reação consideravelmente simples, esta não ocorre de maneira homogênea e completa ao longo de toda a cadeia (CAMPANA-FILHO *et al.*, 2007).

A finalidade da desacetilação alcalina, conforme já mencionado, é romper as ligações de N-acetil do biopolímero, permitindo a formação das unidades de D-glicosamina que contém os grupos amínicos livres, principal fator das múltiplas aplicações tecnológicas (LERTSUTTHIWONG *et al.*, 2002). Portanto, esse processo se trata de uma hidrólise de amida, no qual o ânion hidróxido (OH^-) da base ataca o carbono da acilada ligação amida (a). Como a reação ocorre em meio aquoso, o intermediário de reação é destruído através do reestabelecimento da dupla ligação

C=O, promovendo a cisão da ligação entre carbono e nitrogênio e a formação de uma ligação covalente coordenada entre o átomo de nitrogênio terminal da cadeia e um átomo de hidrogênio da água (b). Com isso, forma-se ao final da reação a estrutura da quitosana, hidróxido de sódio e ácido acético (c) (SOLOMONS; FRYAHLE, 2006).

Na Figura 1, a seguir, é mostrado o mecanismo reacional de conversão da quitina em quitosana, através da reação da molécula de quitina com o hidróxido de sódio.

Figura 1 – Reação para a produção de quitosana a partir de quitina



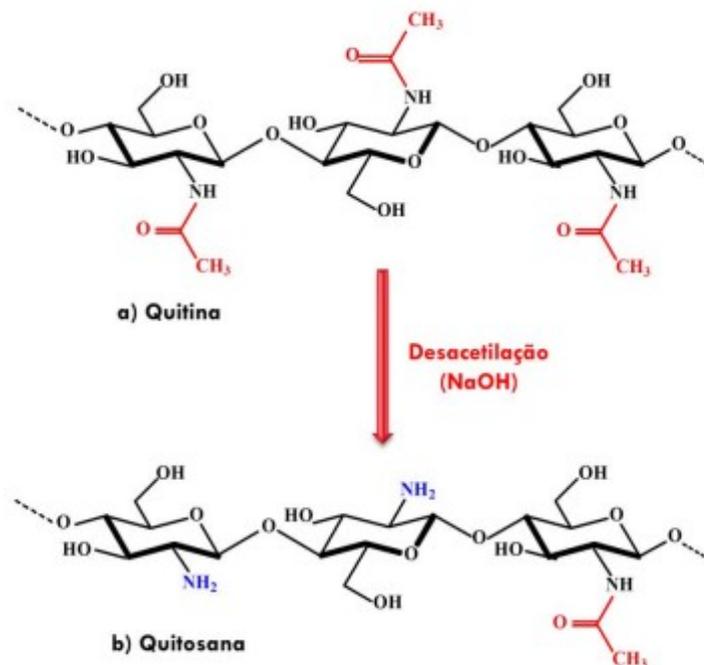
Fonte: Adaptada de Hennig (2009)

Em consequência, a quitosana, a qual é obtida a partir da quitina, possui um maior número e aplicações. Nesse sentido, a quitina e seu derivado, a quitosana, são polímeros naturais que vêm despertando grande interesse científico e econômico, principalmente pelo potencial de aplicação em diferentes áreas da ciência (ANITHA *et al.*, 2014).

3.1.3 Propriedades físico-químicas da quitina e quitosana

A quitina ($C_8H_{13}O_5N$)_n é um biopolímero de cadeia linear, conforme mostrado na Figura 2, formada por grupos acetamidaN-acetil-2-dioxi-D-glicopirranose, os quais são interligados por ligações glicosídicas β (1→4) (ARANAZ, 2009).

Figura 2 – Estrutura molecular dos biopolímeros quitina e quitosana



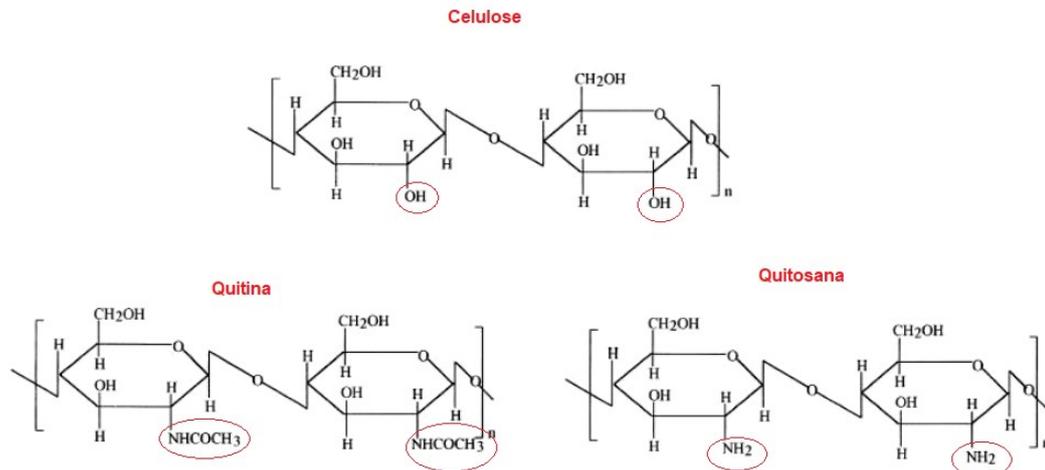
Fonte: Figueiredo (2014)

A quitina encontra-se associada aos demais constituintes do exoesqueleto dos crustáceos como materiais inorgânicos, principalmente o carbonato de cálcio ($CaCO_3$), e com materiais orgânicos não polimerizados, como proteínas e os lipídios e, por esse motivo, convencionalmente, o seu isolamento tem ocorrido mediante tratamentos químicos (CANELLA; GARCIA, 2001; CAMPANA-FILHO *et al.*, 2007).

Em questões estruturais, os biopolímeros quitina e quitosana são semelhantes à celulose, diferenciando-se apenas pela substituição dos grupos na posição do carbono 2 do anel glicopiranosídico. Em suma, na celulose ocorre a presença de um grupo hidroxila (OH), na quitina há a substituição pelo grupo

acetamida (NHCOCH_3) e na quitosana há presença do grupo amina (NH_2), como mostra a Figura 3 (RAMÍREZ *et al.*, 2010).

Figura 3 – Estrutura macromoleculares de celulose, quitina e quitosana



Fonte: Adaptada de Ramírez *et al.* (2010)

A quitosana possui em sua estrutura três tipos de grupos funcionais reativos, dois grupos hidroxil - um primário e um secundário - e um grupo amina. O grupo amino livre tem grande influência na solubilidade da quitosana, uma vez que sua presença permite inúmeras interações químicas entre as moléculas (DIAS, 2012). Já o grau de desacetilação define o polímero como quitínico, devido a sua estrutura cristalina altamente organizada e pouco solúvel, ou quitosânico, maior reatividade química e solubilidade (LOPES *et al.*, 2017). Assim, à medida que o grau de desacetilação aumenta, a solubilidade da quitosana em meio aquoso também aumenta (DIAS *et al.*, 2013). Contudo, quando o grau de desacetilação diminui e adquire um caráter quitínico, torna-se solúvel apenas em soluções de ácidos orgânicos como ácido acético (CH_3COOH) e ácido fórmico (HCOOH) (BOLAT *et al.*, 2010).

O grau de desacetilação (GD) da quitosana apresenta uma variação de 50% a 98% de pureza, dependendo do método aplicado, para sua determinação e origem da mesma. Este parâmetro estrutural influencia propriedades como o alongamento e a tensão na ruptura, além de propriedades biológicas como a adesão e proliferação celular (SOUSA; BRAGA; SOSNIK, 2015).

3.1.4 Aplicações da quitosana

Devido ao seu grau de pureza e atividade antimicrobiana, a quitosana apresenta ampla utilização na indústria farmacêutica (HU; SUN; WU, 2013). Em trabalhos prévios na literatura, enumeram-se as aplicações na área farmacêutica como aglutinante na granulação úmida, diluente na compressão direta de comprimidos, liberação modificada de fármacos a partir de comprimidos e grânulos, carreador de fármacos em sistemas microparticulados, filmes para liberação controlada de fármacos, preparação de hidrogel, agentes para o aumento da viscosidade de soluções, agente umectante e melhoramento de dissolução de medicamentos, polímero bioaderente, intensificador de absorção (por via nasal ou oral) e terapia gênica (GAVHANE; GURAV; YADAV, 2013).

Focando a aplicabilidade da quitosana como matriz polimérica em forma de filmes para liberação controlada de fármacos, as suas propriedades tornam-se um fator diferencial. Uma vez que está, pode atuar na prevenção de formação de camadas de fungos e bactérias em procedimentos cirúrgicos ou dispositivos de implantes médicos (ANAYA *et al.*, 2012). Por exemplo, quando há formação de tecido inflamatório sobre um implante médico, é necessário um procedimento cirúrgico para remover a região, sendo que a aplicação de biofilmes à base de quitosana pode fornecer contato com medicamentos no local e evitaria que os microrganismos se acumulassem à superfície do implante (AZEVEDO *et al.*, 2007). Atribui-se a atividade antimicrobiana da quitosana a seus grupos amínicos que, em contato com os fluidos fisiológicos, tornam-se protonados e se ligam a grupos aniônicos destes microrganismos. Como consequência, as células microbianas se aglutinam e o seu crescimento é então inibido (SILVA *et al.*, 2016).

Com isso, ressalta-se que um biofilme de quitosana tem sua atividade antimicrobiana intensificada quando disposta em forma de filme, decorrente do aumento da sua área superficial. Por isso, o aumento da superfície de contato com a quitosana causa um aumento da quantidade dos grupos amino protonados na sua superfície, que intensificam sua ação bactericida (SOUZA, 2017).

Além do exposto, a quitosana detém uma estrutura que favorece o crescimento celular, a adesão e a proliferação das células, facilitando a organização tecidual e fornecimento de proteínas para tratamento de lesões devido a sua

estrutura (SURESH; SURYAWANI; DEWANGAN, 2011). Pode-se destacar também que, além de possuir ação antimicrobiana devido a seus grupos amino protonados, a quitosana tem ação analgésica, absorvendo os fluídos provenientes da lesão. Portanto, é capaz de bloquear terminações nervosas, reduzindo a dor, sendo essa ação tópica decorrente da captura de hidrogênios ácidos liberados no local da inflamação, pela ionização do grupo amínico (AHMED; IKRAM, 2016).

3.2 Biofilmes

Um biomaterial é qualquer substância ou combinações de substâncias, sintética ou natural, que possa ser usada por um determinado período, completa ou parcialmente como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Por outro lado, um biofilme, concordando com a definição acima, é um biomaterial que pode ser intumescido em água ou fluidos biológicos (PEPPAS *et al.*, 2000) e pode possuir a estrutura de uma matriz ou camada fina formada a partir de polímeros, de origem animal ou vegetal (CHANDRA; RUSTGI, 1998; HU; CHEN; GAO, 2009). Em consequência, um material, para ser usado como biofilme pela indústria biomédica, deve apresentar propriedades que conferem uma interação benéfica com o organismo onde é implantado (CAO; WANG, 2009).

A quitosana apresenta características benéficas para ser utilizada como matriz polimérica biocompatível ou biofilmes, uma vez que não desencadeia uma resposta inflamatória sustentada ou tóxica na sua implantação *in vivo*. Além disso, se degrada em tempo hábil para que ocorra o processo de regeneração ou cura do sítio comprometido. Pode apresentar também propriedades mecânicas adequadas à aplicação em biofilmes, sendo facilmente metabolizada e liberada no corpo (CAO; WANG, 2009).

Por isso, a quitosana está sendo usada na preparação de filmes para aplicação nos campos da farmácia, medicina e biotecnologia, especialmente, para o tratamento de feridas e suportes para liberação de fármacos (KHURMA; ROHINDRA; NAND, 2007). Nesse tipo de aplicação, também é considerada uma matriz polimérica biocompatível, conforme já comentado.

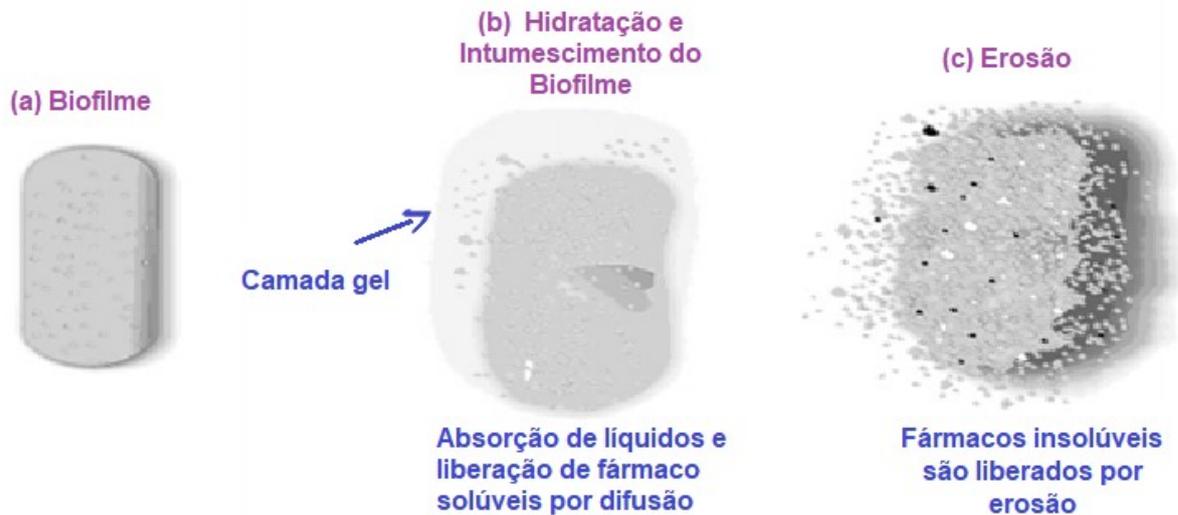
No filme, o fármaco encontra-se homogêneamente disperso em sua superfície e a liberação do fármaco envolve processos físicos e químicos, incluindo penetração de água na matriz, difusão do fármaco pelos poros do filme, sendo este último por degradação da quitosana ou por uma combinação desses dois mecanismos (BIZERRA; SILVA, 2016).

Um filme de quitosana atuará como um sistema de liberação controlada de fármaco, através de um mecanismo funcional de sensibilidade a mínimos estímulos do meio, como alteração na temperatura, força iônica e do pH local (STAYTON *et al.*, 2005).

Para compreender o funcionamento dos sistemas de liberação controlada, pode-se observar o esquema demonstrado na Figura 4. O filme de quitosana com adição de fármaco, (a) quando em contato com o meio de dissolução ou com o fluido aquoso gastrointestinal, absorvem água, sobretudo através dos poros do seu sistema matricial. O filme então é hidratado e libera o fármaco existente (b), ocasionando o intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas e formando uma camada gelatinosa de polímero (LEE; KIM, 1991).

Simplificando, à medida que a superfície do filme absorve água, sua camada exterior gelificada sofre erosão (c). Esses dois fenômenos ocorrem em sincronia, o que mantém um volume relativamente constante no sistema. Então, quando os filmes e satura de água, as cadeias poliméricas começam a separar-se e ocorre expansão dos poros, onde a difusão do fármaco acontece. Na sequência, as cadeias poliméricas dispersam-se na camada mais externa, o que resulta em aumento da taxa de erosão. Por fim, as cadeias poliméricas não estão mais interligadas entre si e o sistema desintegra-se totalmente (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

Figura 4 – Biofilme para liberação de fármacos



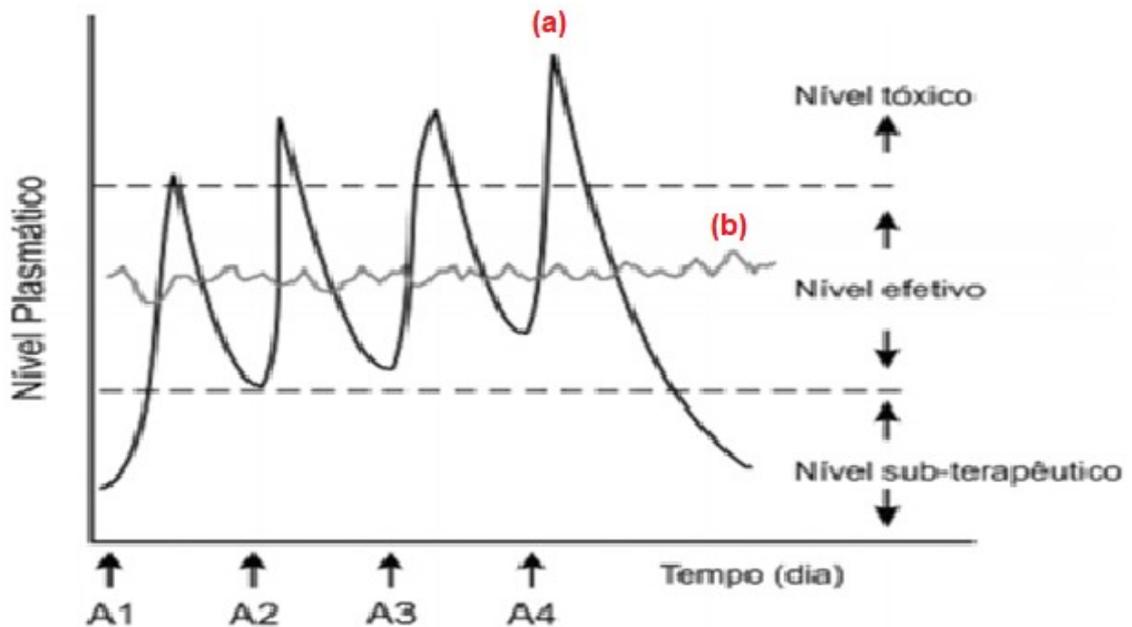
Fonte: Adaptada de Lyra *et al.* (2007)

3.3 Liberação controlada de fármacos

A liberação controlada de fármacos está relacionada com a forma de transporte de um composto farmacêutico para o corpo. Este deve se desenvolver através de um meio seguro que garanta o efeito terapêutico desejado. Em princípio, este processo inclui a administração, liberação de um agente terapêutico e seu posterior transporte através das matrizes poliméricas ou biopolímeros para o local de ação (COSTA NEVES *et al.*, 2017). Dessa forma, o conceito fundamental de sistemas de liberação está fortemente ligado à forma de dosagem e via de administração. Além disso, um sistema adequado de administração de medicamentos garante que o medicamento ativo esteja disponível no local da ação pelo tempo e duração desejados (RUEL-GARIÉPY *et al.*, 2004).

Conforme demonstrado na Figura 5, na administração convencional multi dosagem (a), via oral, a concentração do fármaco exibe um aumento na corrente sanguínea, atinge um pico máximo e então declina. Já na administração controlada, o nível de concentração do fármaco na corrente sanguínea permanece constante e efetivo (LYRA *et al.*, 2007).

Figura 5 – Variações de concentração de fármacos na corrente sanguínea



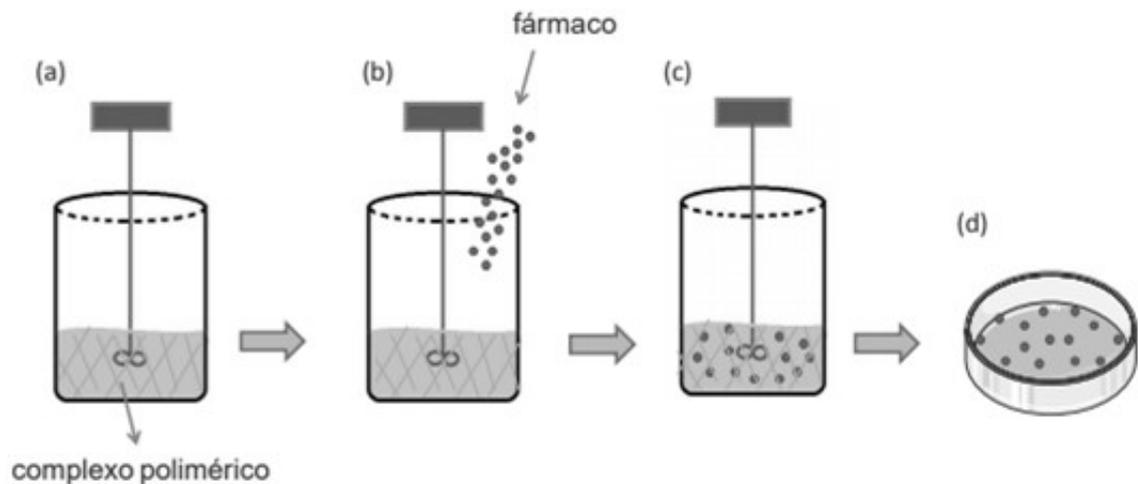
Fonte: Adaptada de Lyra *et al.* (2007)

Porém, observando o fato de que cada fármaco possui uma faixa de ação, acima do qual se torna tóxico e abaixo ineficaz, e os níveis plasmáticos são dependentes das dosagens administradas, isso se torna crítico se a dose efetiva estiver próxima à dose tóxica (RODRIGUES, 2012).

Outra estratégia terapêutica explorada para dosagem dos medicamentos é sua administração direta no órgão afetado pela doença (local) ou administradas por vias sistêmicas, onde atingem o sistema circulatório e o sangue, de modo que todo o corpo é afetado. Na administração direta sobre o órgão afetado, a liberação controlada de fármacos também está sendo exploradas em outros trabalhos (PEREIRINHA; FIGUEIRAS, 2016).

A preparação do biofilme com o fármaco incorporado, visando à liberação controlada, é realizada mediante a técnica de adição do fármaco durante a síntese do filme. Este método é o mais utilizado e é representado esquematicamente na Figura 6. Neste método, uma solução de quitosana e água é mantida sob agitação constante (a), fármaco em forma de pó, previamente dissolvido em um ácido acético, é adicionado à solução (b) e agitado constantemente (c) e, devido à reticulação do biofilme, o composto fica retido em sua estrutura após a secagem (d) (PIRES, 2017).

Figura 6 – Representação esquemática do processamento de biofilmes



Fonte: Pires (2017)

Com a liberação controlada, a concentração terapeuticamente efetiva de fármacos é mantida no sistema circulatório por um extenso período (RODRIGUES, 2012). A matriz polimérica de quitosana pode oferecer uma abordagem eficaz e segura de tratamento, por prover altos níveis de fármaco no local da doença, devido ao prolongamento das atividades farmacológicas e da maximização da eficácia. Além disso, o direcionamento da liberação de fármacos pode evitar ou reduzir a degradação do fármaco e a perda de eficácia por não alcançar o local afetado. A liberação direcionada poderia também reduzir a frequência das doses e minimizar os efeitos colaterais (LACERDA, 2018), contribuindo para a adesão ao tratamento e para a ampliação da qualidade de vida do paciente (EL-SAY; EL-SAWY, 2017).

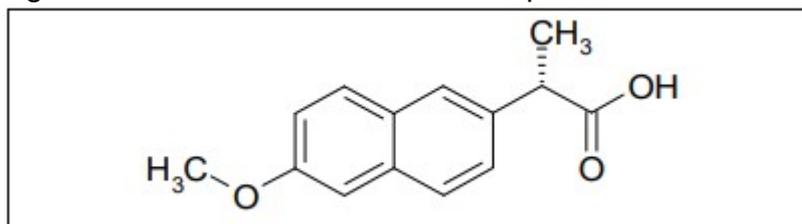
Nesse sentido, em filmes, a liberação do fármaco torna-se controlada, prolongada e a liberação das doses de fármacos não atinge níveis de toxicidade do princípio ativo (PEREIRINHA; FIGUEIRAS, 2016). A liberação controlada, através de filmes, utiliza uma resistência, química ou física, para proporcionar uma liberação lenta da dose de manutenção, fornecendo uma liberação contínua e proporcionando um perfil de liberação terapeuticamente benéfico para liberação de fármacos (LYRA *et al.*, 2007).

3.4 Naproxeno[®]

O Naproxeno[®] é um anti-inflamatório não Esteroidal (AINE). Este tipo de fármaco é muito utilizado no tratamento pós-operatório, por sua eficácia entorpecente na dor pós-operatória leve (KUMMER; COELHO, 2002) e por suas propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas (BRASIL, 2019).

O Naproxeno[®] é um derivado do ácido propiônico, quimicamente denominado como ácido (S)-6-metoxi- α -metil-2-naftalenoacético (Figura 7). Em relação às características físico-químicas, o Naproxeno[®] é um pó branco, praticamente sem odor, cristalino, solúvel em álcool – álcool desidratado e álcool metílico – e em clorofórmio, sendo também facilmente solúvel em éter. Além disso, é solúvel em soluções aquosas (RODRIGUES, 2012).

Figura 7 – Estrutura molecular do Naproxeno[®]



Fonte: Kummer; Coelho (2002)

É disponibilizado na forma de comprimidos simples, revestidos de materiais que fornecem a sua liberação imediata, liberação retardada ou controlada, e cápsulas gelatinosas. Estes podem conter de 200 a 750 mg de Naproxeno[®]. Também podem ser comercializados como suspensão oral (GROSSER; SMYTH; FITZGERALD, 2019).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Na presente seção, foram descritas as técnicas e materiais necessários para a produção dos filmes à base de quitosana, para liberação controlada de Naproxeno[®], bem como para a sua caracterização. Foram avaliadas propriedades qualitativas da quitosana, grau de desacetilação e do Naproxeno[®], quantidade de princípio ativo, bem como propriedades mecânicas, ensaio de tração, grau de cristalinidade, espessura e intumescimento. O trabalho experimental foi desenvolvido nos laboratórios 1101 e 1112 da UNIPAMPA-Campus Bagé.

4.1 Material

4.1.1 Reagentes

Os reagentes utilizados no desenvolvimento do trabalho se encontram detalhados na Tabela 2.

Tabela 2 – Reagentes utilizados na produção dos biofilmes de quitosana

Reagente	Fórmula Molecular	Procedência
Ácido acético	CH ₃ COOH	Fornecido pela URCAMP
Álcool etílico	C ₂ H ₅ OH	Comercial
Naproxeno [®] (250 mg/cp)	C ₁₄ H ₁₄ O ₃	Farmácia de Manipulação Mistura da Terra
Solução Padrão de pH	-	Comercial
Quitosana	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₂	Golden-Shell Pharmaceutical

Fonte: Autora (2019)

4.1.2 Equipamentos e material

Os equipamentos e materiais utilizados para a realização do trabalho estão dispostos na Tabela 3 e Tabela 4, respectivamente.

Tabela 3 – Equipamentos utilizados na produção e caracterização dos biofilmes

Equipamento	Marca	Modelo
Agitador Mecânico	S P Labor	RH B
Balança analítica	Shimadzu	AUY 22
Balança Digital	Quimis	UX420H
Chapa de Aquecimento	Quimis	
Difratômetro	Rigaku	Miniflex 300
Espectrofotômetro	Equilam	UV755B
Estufa	Ética	ETC 45
Microscópio ótico	Motic	K series
pHmetro	Bante Instrument	PHS-3BW
Texturômetro	Stable Micro Systems	TA.TX

Fonte: Autora (2019)

Tabela 4 – Material utilizado na produção e caracterização dos biofilmes

Material	Especificações
Bastão de vidro	-
Béquer	10 ml, 50 ml, 100 ml
Bisturi	-
Dessecador	-
Erlenmeyer	100 ml
Placas de vidro	tipo Petri
Termômetro	-

Fonte: Autora (2019)

4.2 Métodos

Na presente seção, são apresentados os conceitos que abrangem o funcionamento das técnicas de caracterização das propriedades do fármaco e da quitosana pura, bem como propriedades mecânicas, de barreira e de estruturais dos biofilmes à base de quitosana para liberação controlada de Naproxeno[®].

4.2.1 Quantidade de princípio ativo presente no fármaco

A análise quantitativa do teor de princípio ativo, presente nos comprimidos de Naproxeno[®] Sódico 550mg/cp, o que equivale a 500 mg/cp de princípio ativo, foi realizada segundo o método descrito por Feltre (1994) de titulometria volumétrica. Os comprimidos foram pesados, triturados e adicionados a um Erlenmeyer de 100 ml, onde foi adicionado 20 ml de água deionizada e 20 ml de álcool etílico, sob constante agitação. Foram adicionadas 5 gotas de fenolftaleína e em seguida as amostras foram tituladas com solução padronizada de hidróxido de sódio 0,1 mol/L até a ocorrência do ponto de viragem da reação, caracterizado pelo aparecimento da cor rósea.

A reação de neutralização do Naproxeno[®] ocorreu segundo a Equação 1:



O número de mols do hidróxido de sódio titulado é igual ao número de mols do Naproxeno[®] ($n_{\text{naproxeno}}$) para cada amostra analisada. Logo com $n_{\text{naproxeno}} = n_{\text{NaOH}}$ e conhecendo a massa molecular do composto Naproxeno[®] (230,25g/mol), foi possível calcular a massa de Naproxeno[®] ($m_{\text{naproxeno}}$) nos comprimidos avaliados segundo a Equação 2:

$$m_{\text{naproxeno}} = n_{\text{naproxeno}} \cdot 230,25 \frac{g}{mol} \quad (2)$$

4.2.2 Grau de desacetilação da quitosana

Conforme a metodologia descrita por Carvalho (2007), dissolveu-se 0,2 g de quitosana em 20 ml de ácido acético 0,1 mol/L, diluiu-se em mais 10 ml de água destilada e, com adição gradual de hidróxido de sódio 0,1 mol/L, elevou-se o pH até 2. A partir de pH 2, iniciou-se a titulação da solução com hidróxido de sódio 0,1 mol/L.

As titulações foram realizadas até um pH maior que 9, consideravelmente acima do pKa (~6,5) das aminas primárias presentes na quitosana. Segundo Abreu (2013), a diferença de volume entre os pontos de inflexão apresentados pela titulação corresponde ao ácido consumido para a protonação dos grupos presentes na cadeia polimérica da quitosana.

O grau de desacetilação foi determinado pela equação a seguir:

$$GD\% = \frac{d}{\left(\frac{w-161d}{204} + d\right)} \cdot 100 \quad (3)$$

$$d = \frac{(C_a \cdot V_a - C_b \cdot V_b)}{1000} \quad (4)$$

Onde:

C_a = concentração do ácido em mol/L;

C_b = Concentração da base em mol/L;

V_a = Volume total de ácido adicionado em ml;

V_b = Volume da base no fim da titulação em ml;

W = Massa da Amostra em g.

4.2.3 Produção do biofilme

O preparo da solução base para produção do filme segue a metodologia descrita por Alencar *et al.* (2018) – solução filmogênica – onde foi realizada a dissolução de 0,5 g quitosana em 50 ml de ácido acético 1% (v/v), seguida da dispersão do fármaco, em uma chapa de aquecimento por 40 min a 20 °C. A solução foi mantida em agitação constante e em seguida colocada uniformemente em placas de Petri para que ocorresse a formação do filme. Seguidamente, as amostras foram

colocadas em uma estufa em temperatura de 20 °C por 24 horas. Após o processo de secagem, os filmes já formados foram retirados e lavados com hidróxido de sódio 0,1 mol/L e água para remover os traços de ácido acético remanescentes e, posteriormente, secos em temperatura ambiente. Por fim, os filmes foram realocados para um dessecador por 24 horas para retirada de umidade.

4.2.4 Espessura do biofilme

As medidas de espessura de todos os filmes foram feitas com o auxílio de um micrômetro externo digital, com faixa nominal de 0–25 mm com resolução de 0,01 mm. Para cada filme, foi realizada a medida em dez regiões e o valor médio das medidas utilizado.

4.2.5 Ensaio mecânico de tração do biofilme

O teste de ensaio de tração foi realizado com base na norma ASTM D882 (2012), em um texturômetro. Os corpos de prova foram dimensionados em padrões de 10 mm por 80 mm, sendo condicionados à temperatura ambiente por 24 horas antes da realização do ensaio (CRUZ, 2017).

As propriedades mecânicas dos filmes foram analisadas relacionando a tensão máxima de ruptura (T) e deformação máxima na ruptura (x máximo). A velocidade de tracionamento utilizada foi constante igual a 10 mm/min (SANTOS, 2018b). Os testes foram realizados a temperatura ambiente de 19 °C com umidade relativa de 89%. A deformação (ϵ) dos filmes foi determinada pela Equação 6:

$$\epsilon = \ln \frac{L}{L_0} \quad (6)$$

Onde:

L= alongação do filme durante o experimento em mm;

L₀ = Comprimento inicial do filme em mm.

Através da medição da força necessária para se romper o filme, foi determinada a tensão (σ), a qual foi calculada pela Equação 7:

$$\sigma = \frac{F}{S} \quad (7)$$

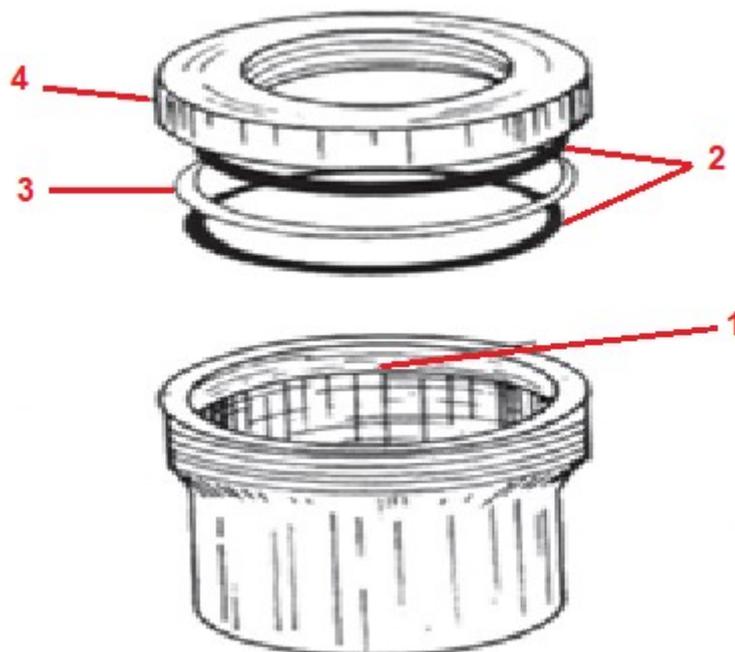
F = força de ruptura em N;

S = área seccional do filme mm².

4.2.6 Ensaio de permeabilidade de vapor d'água do biofilme

Para a definição da permeabilidade do vapor de água, o sistema baseado na norma E96-95 da American Society for Testing and Materials (1995), demonstrado na Figura 8, no qual 1) borda interna de selagem da matriz polimérica; 2) anéis de borracha; 3) anel de alumínio; 4) tampa do copo, foi utilizado, onde se pode analisar a capacidade de permeação de cada amostra por meio do seu ganho de peso, através da quantidade de água absorvida pelo cloreto de cálcio (sal altamente higroscópico), que é neste caso diretamente proporcional à quantidade de água que flui através da matriz polimérica (MORELLI; RUVOLO FILHO, 2010).

Figura 8 - Célula de pesagem (copo de Payne)



Fonte: Heliodoro (2013)

Os filmes foram dispostos na célula de pesagem com área de 20,56 cm² de superfície exposta. No fundo do frasco adicionou-se 20 g de cloreto de cálcio anidro granulado, CaCl₂ (seco previamente à 105 °C em estufa com circulação de ar forçada por 30 minutos), para obtenção de umidade relativa (UR) de 0%.

As células foram alocadas em um dessecador, contendo 300 ml de solução de ácido sulfúrico (H₂SO₄) a 30% m/m para garantir a umidade relativa de 75%.

O fluxo (J) foi determinado pela variação temporal da massa corrigida pela área do filme exposto:

$$\frac{\delta m}{\delta t} \frac{1}{A} = \quad (8)$$

Onde:

δm = variação de massa em g;

δt = variação de tempo em dias;

A = área do filme exposto em m²;

J = fluxo em g/dia cm².

Com uso da 1ª Lei de Fick, pode-se determinar assim o coeficiente de permeabilidade ao vapor de água (P_w), através da Equação 8. Todos os ensaios foram realizados em temperatura ambiente.

$$P_w = J \cdot \frac{e}{\Delta P} \quad (9)$$

Onde:

P_w = coeficiente de permeabilidade ao vapor d'água em g/m²dia;

e = espessura do filme em m;

ΔP = Variação de pressão através do filme em Pa.

Pesaram-se as células durante 7 dias, em balança analítica (SHIMADZU, AU220 Unibloc) e assim foi estimado o ganho de massa do CaCl₂ em um intervalo de tempo de 24 horas.

Com os dados do ganho de massa da célula e com o tempo de ensaio, foram construídas curvas, nas quais a região linear correspondente ao equilíbrio foi ajustada a uma reta. O coeficiente angular desta reta foi dividido pela área de permeação e, assim, associado à taxa de permeabilidade das membranas ao vapor d'água, na temperatura e umidade relativa do ensaio.

4.2.7 Grau de cristalinidade do biofilme

O grau de cristalinidade do biofilme utilizado foi determinado a partir do método descrito por Dallon (2005) de difração de raios-X (DRX) em três filmes, obtidos em temperatura ambiente. O equipamento utilizado foi um difratômetro. Os filmes foram fixados em suporte de vidro e arranjados para que não houvesse interferência do suporte.

O difratômetro opera com radiação de cobre $K\alpha$, com voltagem de 40 kV e corrente de 20 mA. As amostras foram analisadas com uma varredura angular de 2θ de 0 a 80° , $0,02^\circ$ por ponto, com taxa de 2 segundos por ponto.

O índice de cristalinidade relativo (I_{cr}) dos materiais foi determinado a partir da Equação 5:

$$I_{cr} = \frac{(I_2 \cdot I_1)}{I_2} \quad (5)$$

I_1 = intensidade do mínimo de difração (2θ em torno de 18°);

I_2 = intensidade do máximo de difração (2θ em torno de 22°).

Onde, I_1 representa a área correspondente à fase amorfa e I_2 corresponde à área dos picos cristalinos. Sendo, portanto, o I_{cr} obtido a partir dessa relação.

4.2.8 Determinação do espectro de absorção no UV-Vis do Naproxeno[®] e sua curva de calibração

As medidas de absorbância do Naproxeno[®] na faixa do espectro UV-Visível foram feitas através de um espectrofotômetro. Primeiramente, foi preparada uma

solução com 50 mg de Naproxeno[®] e 100ml solução filmogênica – a mesma utilizada na preparação dos filmes. Uma amostra de 10 ml da solução foi retirada e dissolvida novamente em 100 ml de água. Através do espectro obtido, em diferentes comprimentos de onda, foi determinado o comprimento de onda de maior pico e a curva de calibração da espectrofotometria de absorção molecular do Naproxeno[®].

4.2.9 Perfil de liberação do fármaco em água

A amostra do filme foi pesada para determinar seu peso inicial (W_0), imersa em um béquer com 100 ml de água e alocada em estufa a 37 °C, para a simulação da temperatura do corpo humano, por um período de 24 horas. No intervalo de tempo de 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 12 e 24 horas, foram retiradas alíquotas da amostra e analisadas em um espectrofotômetro, utilizando-se uma solução sem o fármaco como zero, para obter sua absorbância e determinação da concentração de Naproxeno[®] liberado, ao longo do tempo no comprimento de onda fixo em 331 nm. A concentração do Naproxeno[®] foi determinada a partir da curva de calibração construída anteriormente através de diluições com a concentração variando de 0 a 0,049mg/ml.

4.2.10 Grau de intumescimento das matrizes poliméricas de quitosana com adesão de Naproxeno[®]

O grau de intumescimento (R) das matrizes poliméricas foi determinado seguindo o método de Lamim (2006), em que o biofilme foi pesado, imerso em um béquer contendo 100 ml de água destinada e, após 24 horas, verificou-se a sua solubilidade usando a Equação 10:

$$R = \frac{W_1}{W_0} \cdot 100 \quad (10)$$

Onde:

W_0 = massa inicial da matriz polimérica em g;

W_1 =massa final da matriz polimérica em g.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Quantidade de princípio ativo presente no medicamento comercial

A Tabela 5 apresenta os valores obtidos na determinação do teor de Naproxeno[®] dos comprimidos íntegros, concentração fornecida pelo fabricante teórica de 500 mg/cp do princípio ativo de Naproxeno[®].

Tabela 5 – Quantidade de princípio ativo teórico e real presente no fármaco

Amostra	Concentração teórica (mg/cp)	Princípio ativo (mg)	%Princípio ativo
1	500	498,65±1,57	99,73
2	500	496,73±0,32	99,34
3	500	495,86±1,22	99,17

Fonte: Autora (2019)

Foi obtido um valor médio de 497,08 do princípio ativo de Naproxeno[®] na forma íntegra, o que corresponde a %Princípio ativo médio de 99,41, estando em conformidade com as especificações estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 2010) que estabelece um teor de Naproxeno[®] entre 99% e 101%.

5.2 Grau de desacetilação da quitosana

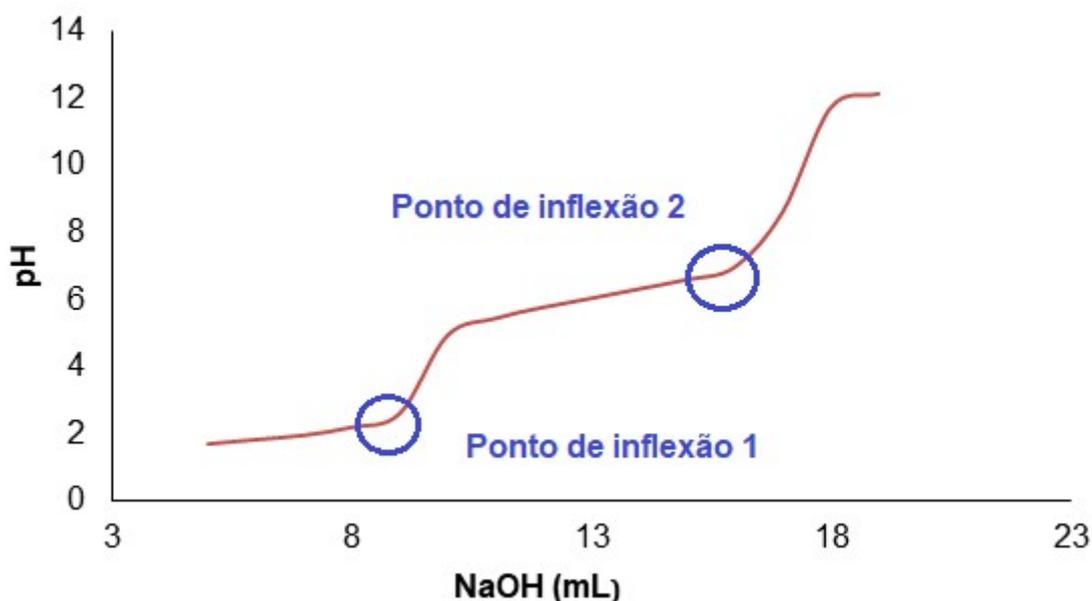
O efeito do grau de desacetilação é um importante parâmetro nas propriedades físico-químicas da quitosana em solução filmogênica, uma vez que determina a quantidade de grupos aminos presentes no polímero (KUMAR, 2000).

O grau de desacetilação obtido pelo método de titulação potenciométrica é bastante confiável quando as soluções de ácido clorídrico e hidróxido de sódio 0,1 mol.L⁻¹ são padronizadas e quando as amostras de quitosana são totalmente solúveis na solução de HCl. A diferença de volume entre os pontos de inflexão

apresentados pela titulação corresponde ao ácido consumido para a protonação dos grupos presentes na cadeia polimérica da quitosana (ABREU, 2013).

Por intermédio do ensaio de titulação potenciométrica da solução de quitosana, obteve-se a curva de pH versus o volume de solução titulante, ilustrada na Figura 9, e identificou-se os dois pontos de equivalência necessários para o cálculo do grau de desacetilação.

Figura 9 – Curva de titulação potenciométrica da solução de quitosana



Fonte: Autora (2019)

O ponto de inflexão detectado na curva de titulação reflete no momento em que a quitosana titulada reage completamente com a solução titulante. Esses pontos de inflexão referem-se aos volumes necessários de hidróxido de sódio para neutralizar o excesso de ácido clorídrico e grupos aminos presentes na cadeia de quitosana (COELHO, 2006). O volume, requerido de solução titulante para neutralizar apenas os grupos amino protonados da quitosana, refere-se à diferença entre o volume a e o volume b.

A curva obtida na titulação potenciométrica não apresenta a simetria correspondente das titulações convencionais de ácido e base. Essa característica está dentro do padrão, considerando que a titulação de ácidos e bases fracas, ou de soluções diluídas, apresentam um ponto de equivalência mais complexo de se

alcançar. Com isso, os pontos de inflexão nos volumes a e b são considerados os pontos de equivalência da titulação (TÔRRES, 2010).

O grau de desacetilação obtido pela técnica de titulação potenciométrica para as três amostras de quitosana codificadas como 1, 2 e 3 estão dispostas na Tabela 6.

Tabela 6 – Grau de desacetilação da quitosana comercial

Amostra	pH inicial	pH final	GD %
1	2,11	9,56	88,08
2	2,02	9,6	88,03
3	2,16	9,54	88,26

Fonte: Autora (2019)

Cruz (2018), ao realizar o mesmo teste de titulação potenciométrica em seu trabalho, com a mesma quitosana, encontrou 89% de grupos acetilados. Esse valor de grau de desacetilação é similar à média encontrada neste trabalho, 88,1%, o que leva à conclusão de que as propriedades físico-químicas observadas nessa quitosana podem ser semelhantes às fornecidas pelo fabricante e usadas neste trabalho.

De acordo com Howling *et al.* (2001), a quitosana com elevado grau de desacetilação é hidrofílica, o que facilita sua solubilidade em soluções aquosas ácidas fracas e são mais eficientes na regeneração tecidual da pele. Segundo Chatelet, Damour e Domard (2001), os grupos aminos presentes na cadeia da quitosana elevam continuamente a quantidade da adesão e proliferação celular, acelerando o processo de cicatrização de tecidos lesionados.

5.3 Produção do biofilme

O biofilme de quitosana com adição de Naproxeno[®], preparado conforme metodologia descrita anteriormente deste trabalho, encontra-se exibido na Figura 10.

Figura 10 – Fotografia do biofilme de quitosana com adição de Naproxeno®



Fonte: Autora (2019)

A coloração do filme não variou significativamente, pois as concentrações de fármaco e quitosana foram padronizadas para todas as soluções filmogênicas. De um modo geral, todos os filmes apresentaram boa transparência à luz visível, aderência, flexibilidade e resistência mecânica quando tocados.

Assim como Guimarães (2018) que, ao trabalhar com a quitosana fornecida pela empresa Polymar-CE, GD 85%, as emulsões produzidas neste trabalho de quitosana a 1% em ácido acético apresentaram coloração amarelada devido à presença de grande quantidade de resíduos insolúveis. Os filmes mostraram-se transparentes, independentemente da cor, uma vez que houve a diminuição de bioativos naturais, mas sem a extinção total da transparência ótica característica da membrana pura de quitosana.

Características como aderência, elasticidade e flexibilidade são de extrema importância para biomateriais (SANTOS, 2018a). Os filmes de quitosana com adição de Naproxeno® apresentaram essas propriedades e podem ser potenciais alternativas para o tratamento de tecidos lesionados.

5.4 Espessura do biofilme

A pele é definida histologicamente em três camadas de composição, sendo elas: epiderme, derme e hipoderme (SOARES, 2008). A epiderme, a qual

corresponde à camada mais externa da pele, apresenta variação de espessuras entre 0,07 e 0,12 mm na maior parte do corpo, tendo picos de espessura de 0,07 mm na palma das mãos e 1,4 mm na região da planta dos pés (DALLAN, 2005). Já a derme, tecido conjuntivo que serve de apoio a epiderme, é considerada a pele base, apresentando espessura entre 1 e 4 mm (SILVER *et al.*, 2002). A hipoderme é formada basicamente por tecido frouxo adiposo, por isso possui espessura variável (ARAGÃO NETO, 2013).

Assim como todos os outros órgãos do corpo, a pele apresenta características peculiares que devem ser seguidas para que o seu desempenho seja o melhor possível. A espessura é uma dessas peculiaridades e quando a pele é lesionada, sua espessura diminui e deve ser rapidamente regenerada para evitar maiores complicações.

Os biomateriais candidatos a serem usados como curativos devem fornecer espessuras que sejam compatíveis à da pele. Com isso definido, as medidas de espessura média dos filmes de quitosana com adição de Naproxeno[®] estão disponíveis na Tabela 7. Esses valores foram utilizados nas análises de Permeabilidade ao vapor d'água e Análise mecânica.

Tabela 7 – Espessura média das amostras dos biofilmes

Amostra	Espessura Média (mm)
Filme 1	0,042±0,012
Filme 2	0,039±0,019
Filme 3	0,04±0,015

Fonte: Autora (2019)

Controlar a espessura dos filmes é uma característica importante para se avaliar a uniformidade do material, reprodutibilidade da medida de suas propriedades e a validade das comparações entre biofilmes. Os filmes apresentaram-se com espessuras variáveis o que, de acordo com Sobral (1999), é atribuído à dificuldade na produção de filmes pelo processo onde a secagem ocorre pela evaporação do solvente.

Dallan (2005), ao avaliar as propriedades de uma membrana de quitosana 1% (m/V) dissolvida em solução de 1% (v/v) de ácido acético, obteve espessura de $0,1\pm 0,03$ mm, valor acima do encontrado no presente trabalho.

A escolha de um curativo é baseada na classificação dos tecidos lesionados quanto a sua estrutura comprometida e profundidade, para que o substitutivo cutâneo se ajuste a profundidade da ferida (LOFEGO FILHO *et al.*, 2006). A classificação de Araújo (2010) para as lesões acontece da seguinte maneira: regiões lesionadas limitadas à epiderme são lesões de perda superficial; regiões lesionadas que se limitam à epiderme e porção superior da derme são lesões de perda parcial; já regiões lesionadas com destruição da epiderme, derme e tecido subcutâneo, com possível invasão de músculos, tendões e ossos são lesões de perda total.

O MATRIDERM[®] fabricado pela MedSkin Solutions é um substituto cutâneo dérmico monolaminar, composto por fibras de colágeno revestido com elastina, utilizado em queimadura associada a enxertos de pele, são comercializados nas espessuras de 1 e 2 mm (MEDSKIN, 2019). O FIBRACOL[®] Plus, fabricado pela Systagenix Wound Management Limited, por sua vez, é comercializado na espessura de 1 mm e indicado para feridas de perda parcial e total (SYSTAGENIX, 2019). Observa-se que as espessuras encontradas para os filmes estudados são menores que os curativos citados.

Os substitutos artificiais da pele são geralmente mais finos do que a derme humana. Constatou-se que os filmes produzidos neste estudo possuem espessuras menores que a derme, podendo ser indicados para tratamento de tecidos cutâneos lesionados.

5.5 Ensaio mecânico de tração do biofilme

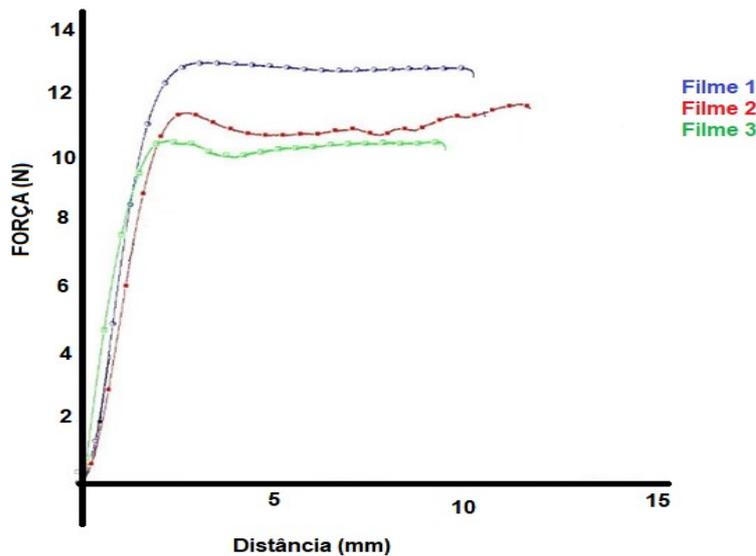
O tecido cutâneo é complexo e possui propriedades elásticas, viscosas e plásticas. É formado basicamente por colágeno, que confere resistência à pele, e pela elastina, que garante a extensibilidade, e tem suas propriedades mecânicas determinadas principalmente pela camada da derme (BISPO, 2009).

Um curativo para lesões tem como principal fator de desempenho suas propriedades mecânicas, seja para uso superficial na proteção da pele ou como suporte em feridas internas. Com base na sua aplicação, os biofilmes devem ser

suficientemente resistentes para suportar as cargas mecânicas durante seu funcionamento, transporte e manuseio, para que sua integridade e propriedades, como a de barreira, resistência à tração e deformação antes da ruptura, sejam mantidas (LI; CHEN; KIRSNER, 2007; BONILLA *et al.*, 2013).

O filme deve apresentar flexibilidade, porém, deve ser forte o bastante para ser manuseado durante a aplicação no ferimento (ELSNER; SHEFY-PELEG; ZILBERMAN, 2010). Com isso, com a finalidade de avaliar as propriedades mecânicas dos filmes de quitosana com adição de Naproxeno[®], o ensaio de tração foi realizado e os resultados de força (N), tensão máxima (MPa) e alongamento na ruptura (%), encontram-se apresentados na Figura 11 e Tabela 8.

Figura 11 – Comportamento mecânico dos filmes



Fonte: Autora (2019)

Tabela 8 – Valores de força, tensão e alongamento dos biofilmes

Amostra	F (N)	σ (MPa)	ε %
Filme 1	13	0,016±0,0014	12,88±0,01
Filme 2	11,5	0,014±0,0004	14,51±1,53
Filme 3	11	0,013±0,001	11,55±1,42

Fonte: Autora (2019)

Um dos principais fatores prejudiciais às propriedades mecânicas são surgimentos de trincas e porosidade indesejada (SANTOS, 2018b). O material obtido não apresenta trincas, uma vez que a quitosana e o Naproxeno[®] são completamente dissolvidos na solução. Contudo Guimarães (2018), ao trabalhar com ácido acético, encontrou valores mais altos de tensão ($50,07 \pm 4,17$) Mpa e mais baixos para alongamento ($4,5 \pm 1,00$)%, mostrando que o Naproxeno[®] empregado na formação do filme pode ter afetado as propriedades mecânicas finais. Tal comportamento pode ser atribuído ao arranjo do Naproxeno[®] com o ácido acético, empregado neste estudo, uma vez que o ácido acético tende a formar filmes com menor flexibilidade e resistência à tração, e a adição de Naproxeno[®] aumenta ainda mais a rigidez do filme.

Outros fatores também contribuem para o resultado das propriedades mecânicas dos filmes, como o grau de desacetilação da quitosana, pH da solução e processo de mistura (COSTA JÚNIOR *et al.*, 2009).

Segundo Wang *et al.* (2002), curativos para pele normal possuem tensão máxima entre 2,5 e 16 Mpa. O filme investigado apresentou valores de tensão entre 0,014 MPa e, portanto, não pode ser empregado para tal aplicação. Por isso, sugere-se que seja adicionado algum agente plastificante na composição para o aumento da resistência.

5.6 Ensaio de permeabilidade ao vapor d'água do biofilme

Conforme já mencionado ao longo deste trabalho, tecidos lesionados prejudicam a função normal corpórea de controle do balanço de fluidos corpóreos, resultando em alta perda por evaporação. Neste contexto, os curativos são utilizados no controle da perda destes fluidos corpóreos. Acrescido a este fato, o uso de curativos auxilia na obtenção de um ambiente local úmido adequado para a aceleração do processo de cicatrização. Para que isso seja possível, os curativos devem apresentar taxas de transmissão de vapor d'água adequadas

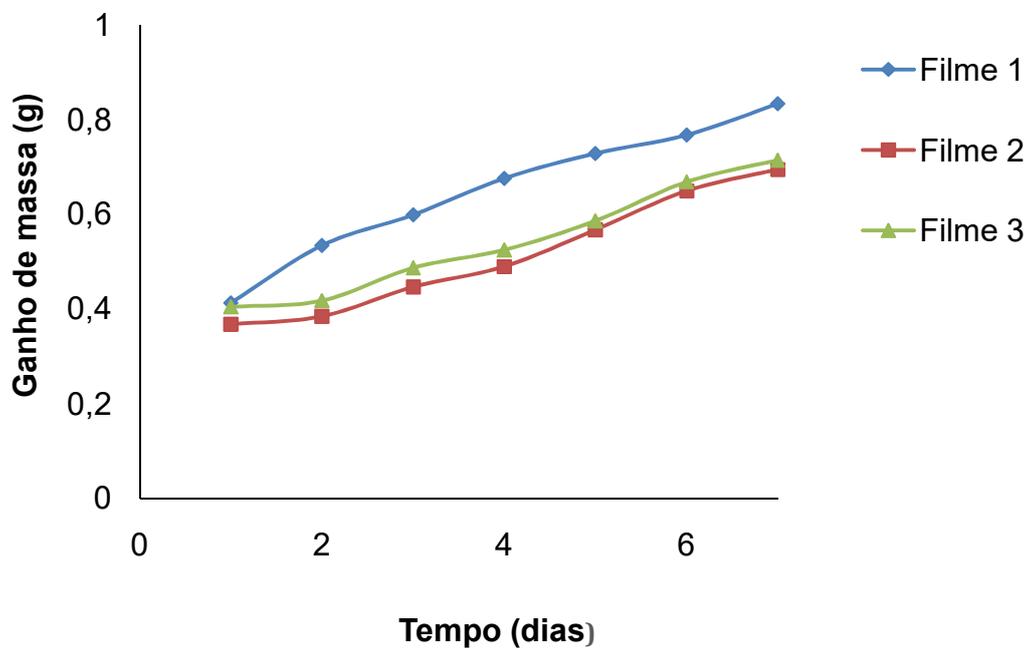
Segundo Yannas e Burke (1980), a pele humana em condições de normalidade apresenta permeabilidade de 204 ± 12 g/m²·dia e quando lesionadas por queimaduras de 1°, 2° e 3° grau, a perda de água é de até 278, 4274 e 3436 g/m²·dia ou quando, na formação de tecido granulação possuem permeabilidades 5.138 g/m²

dia, então um curativo ideal deve possuir uma permeabilidade ao vapor d'água de 1.200 g/m²dia. Alguns curativos disponíveis comercialmente apresentam valores de permeabilidade ao vapor de água que variam de 90 a 6.500 g/m²dia (WU *et al.*, 1995).

A permeabilidade ao vapor d'água visa determinar a composição mais adequada para os filmes biodegradáveis. Isto posto, o teste tem como objetivo avaliar a transferência de vapor d'água através de filmes permeáveis e os resultados obtidos são fundamentais para filmes para liberação controlada de fármacos.

A permeação de vapor d'água através de materiais poliméricos ocorre principalmente como absorção, na qual o vapor é incorporado nas estruturas da quitosana, condensa e então ocorre o processo de difusão através das demais moléculas. Por essa razão, a permeabilidade em relação ao tempo não é linear nos períodos iniciais para a maioria dos filmes. Após um período entre 2 a 3 horas, o comportamento tende a ser linear (DIAS *et al.*, 2013).

Figura 12 – Ganho de massa da célula no período de 7 dias



Fonte: Autora (2019)

Tabela 9 – Permeabilidade a vapor d'água dos biofilmes

Amostra	P_w (g/m²dia)
Filme 1	171,09 ± 6,94
Filme 2	175,13 ± 10,98
Filme 3	146,22 ± 17,92

Fonte: Autora (2019)

A análise da Figura 12 apresenta uma liberação do fármaco inicial quase instantânea e então adquire um perfil quase linear de liberação. Já os coeficientes de permeabilidade mostrados na Tabela 9, observa-se que o filme 2 apresentou o maior valor e isso pode ser atribuído a massa de CaCl₂ que se encontrava em maior número nessa célula.

A interação de moléculas de água com a estrutura da quitosana frequentemente resulta em modificações conformacionais. Com isso, o filme tende a apresentar uma estrutura menos densa e com cadeias mais flexíveis, aumentando assim a sua permeação da água (RAO; KANATT; CHAWLA, 2010).

Assim como no ensaio de intumescimento, onde o grau de cristalinidade e o grau de desacetilação mostraram resultados que corroboram com a afirmação da hidrofiliidade da quitosana, o ensaio de permeabilidade de vapor apresentou um coeficiente médio de 164,14 g/m²dia de permeabilidade. Com isso, a aplicabilidade do biofilme de quitosana para liberação controlada de Naproxeno[®] em curativos é viável para lesões mais superficiais, uma vez que já existem no mercado curativos com taxas inferiores a 164,14 g/m²dia.

5.7 Grau de cristalinidade do biofilme

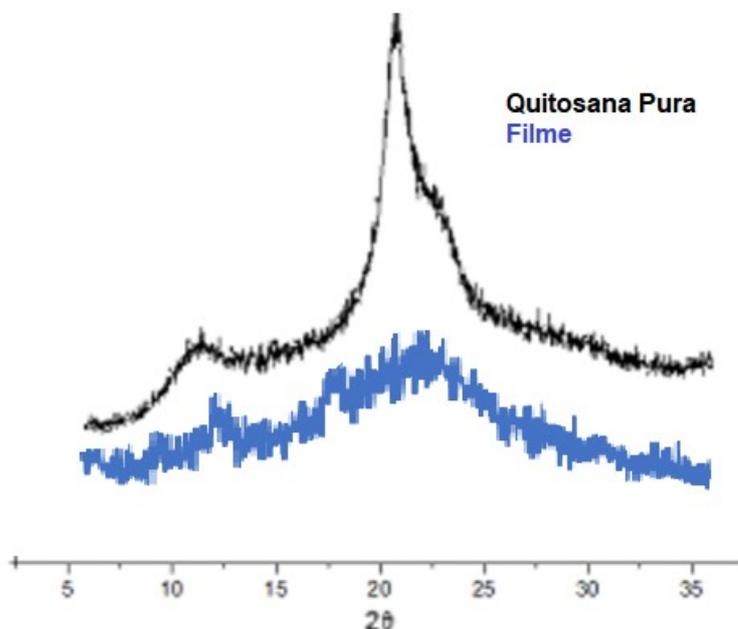
O grau de cristalinidade da quitosana é uma das características que mais afeta sua solubilidade em meio aquoso (NARAYANAN *et al.*, 2018). Segundo Silveira (2013), quanto maior o grau de cristalinidade de um filme, menor será a mobilidade

das cadeias poliméricas, e esse fator pode influenciar na difusão e adsorção das moléculas do biofilme.

A quitosana em estado sólido é classificada como semicristalina. Sua estrutura molecular apresenta uma mistura de cadeias cristalinas e amorfas interligadas (OLIVEIRA JÚNIOR, 2017; HOLANDA, 2011). De acordo com os estudos de Rangel (2012), o grau de desacetilação da quitosana é inversamente proporcional ao grau da cristalinidade. Neste estudo, foi possível correlacionar estas características, pois o grau de desacetilação das amostras era de 88,1% e o grau de cristalinidade encontrado, disponível na Tabela 8, foi de 49,67 % o que comprova a hidrofiliabilidade da quitosana utilizada neste estudo.

O difratograma da quitosana pura e do biofilme estão dispostos na Figura 13.

Figura 13 – Difratograma da quitosana pura e do biofilme



Fonte: Adaptada de Oliveira *et al.* (2017)

O difratograma da quitosana pura apresenta um pico cristalino característico em $2\theta = 10^\circ$, o que corresponde ao plano referente aos cristais hidratados, e o pico $2\theta = 20^\circ$, que correspondem aos cristais anidro da estrutura. Esses dois planos constituem a estrutura de um polímero semicristalino (OLIVEIRA, 2016).

O difratograma do filme de quitosana com adição de Naproxeno[®] apresenta a característica de acentuada reflexão em dois pontos, com valores próximos aos obtidos para quitosana pura. A partir dos dois halos de maior intensidade de Raios-X da amostra, foi determinado o índice de cristalinidade. A Tabela 10 apresenta os resultados do I_{CR} da Quitosana pura e do Filme:

Tabela 10 – Índice de Cristalinidade da quitosana e do biofilme

Amostra	I_{cr} %
Quitosana Pura	69,19
Filme	49,67

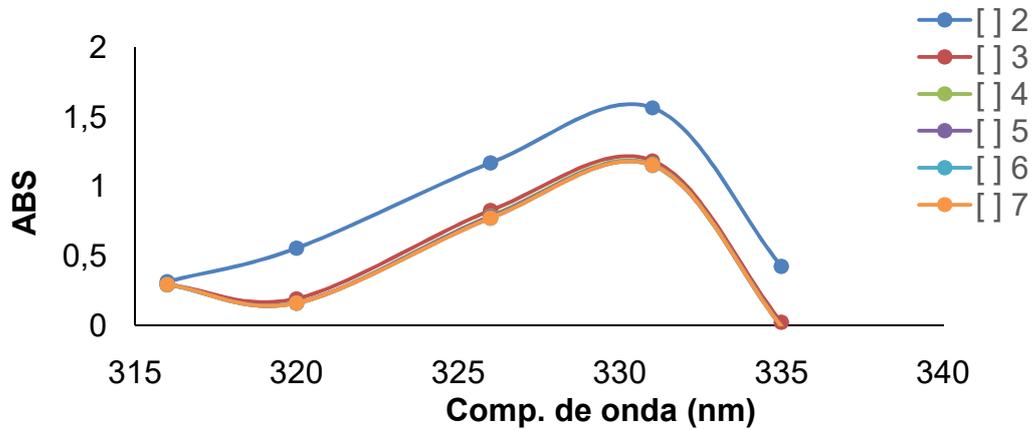
Fonte: Autora (2019)

É possível observar que a adição do Naproxeno[®] na composição do filme diminui significativamente o grau de cristalinidade. Essa característica mais amorfa adquirida pelo filme é favorável para o seu uso em curativos cutâneos, uma vez que um índice de cristalinidade inferior a 50% atribui uma maior interação do filme com as moléculas de água, o que facilita a sua adsorção (GÁMIZ GONZÁLES *et al.*, 2015).

5.9 Determinação do espectro de absorção no UV-Vis do Naproxeno[®] e sua curva de calibração

De acordo com Amaral (1997), uma solução de Naproxeno[®] analisada entre os 230 e os 350 nm, deve apresentar quatro máximos de absorção, respectivamente, em 262, 271, 316 e 331 nm. A Figura 14 apresenta o espectro no UV Visível do biofilme de quitosana para liberação controlada de Naproxeno[®] preparado a partir de uma solução tampão com uma formulação idêntica à da solução filmogênica a ser utilizada nos comprimentos de ondas mencionados, em que as concentrações 2, 3, 5, 6 e 7 são as diluições da solução filmogênica inicial.

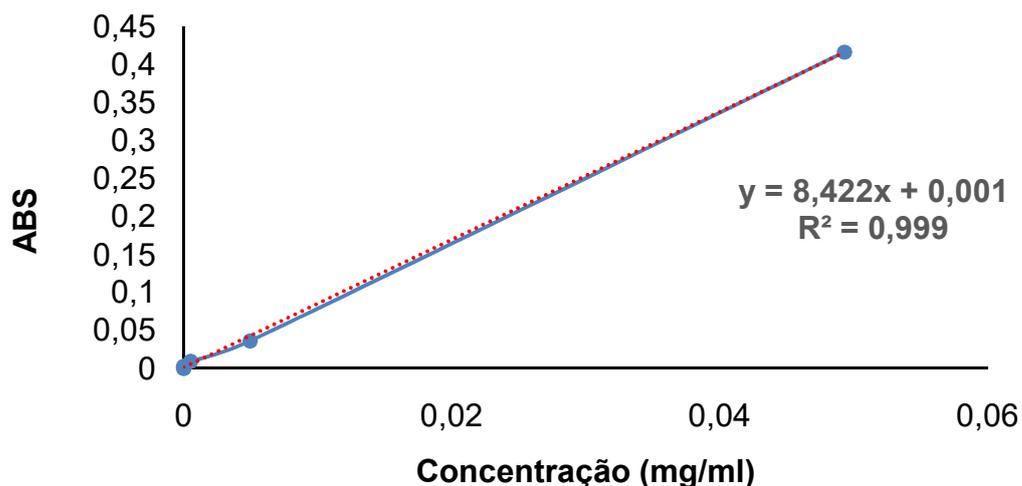
Figura 14 – Espectro do UV Visível do Naproxeno®



Fonte: Autora (2019)

A Figura 15 corresponde à curva padrão obtida a partir da leitura da absorbância em ultravioleta, no comprimento de onda de 331 nm o qual apresentou o maior pico de absorbância para o Naproxeno®. Analisando-se os valores de R^2 , percebe-se que o biopolímero possui uma tendência de aumento linear na absorbância conforme aumento na concentração.

Figura 15 – Espectro do UV Visível da curva padrão de Naproxeno®



Fonte: Autora (2019)

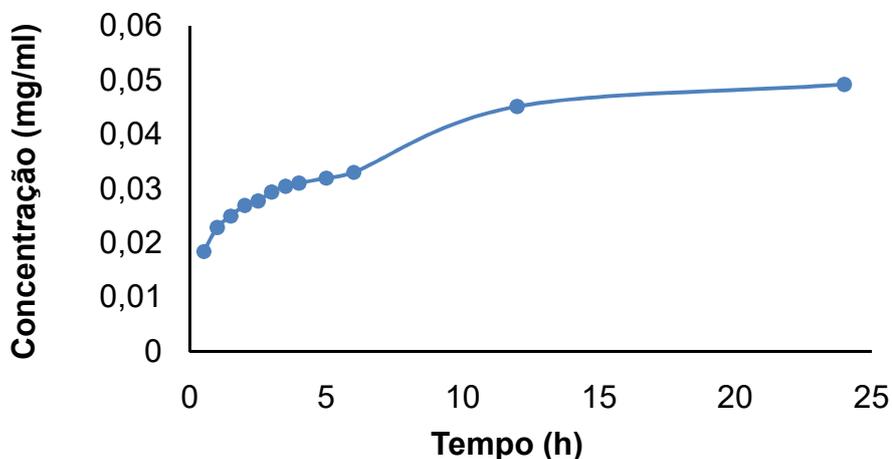
5.8 Perfil de liberação do fármaco em água

A presença da quitosana aumenta significativamente a área superficial do material (MACAK *et al.*, 2007). Com isso, o estudo da incorporação do fármaco na solução filmogênica vem sendo bastante estudada (UNAGOLLA; JAYASURIYA, 2018).

Aw, Kurian e Losic (2014) demonstraram em seu estudo que a transferência de massa em sistemas poliméricos com adição de fármaco é descrita pelo mecanismo de difusão. Já a liberação controlada do fármaco é um importante parâmetro para o seu uso em curativos.

O cálculo da concentração do fármaco liberado, dosado a cada 30 minutos, foi feito a partir da equação linear resultante da curva padrão, em que foram substituídos os valores de absorbância (Y) para encontrar o valor da concentração (X). Na Figura 16, encontra-se a curva de liberação obtida.

Figura 16 – Perfil de liberação do fármaco



Fonte: Autora (2019)

Com base na análise da curva de liberação, feita no comprimento de onda 331 nm, observa-se que a membrana polimérica libera o fármaco nos primeiros 30 minutos e mantém a concentração constante ao longo do tempo restante e atingindo seu pico máximo em 24 horas.

O método cinético foi utilizado para verificar o tipo de liberação que ocorre no filme. Ao analisar o valor do coeficiente da amostra obtido no ensaio do UV- VISIVEL a 331 nm, encontrou-se um coeficiente linear de 0,0011, o que corresponde a uma concentração de $4,97 \cdot 10^{-7}$ mg/ml de Naproxeno[®]. Valores de concentração menores indicam uma liberação mais rápida e valores maiores, uma liberação mais lenta (HOLZAPFEL *et al.*, 2013).

A curva evidencia essa ação mista de liberação controlada do Naproxeno[®]. Inicialmente a cinética obedece à lei de Fick. Após essa fase, o fármaco continua a ser liberado a uma taxa muito menor.

Este resultado sugere que, embora uma grande quantidade de Naproxeno[®] seja facilmente liberada do filme no momento inicial do ensaio, uma certa quantidade é retida devido à interação sinérgica do fármaco com a superfície da quitosana.

5.10 Grau de intumescimento do biofilme

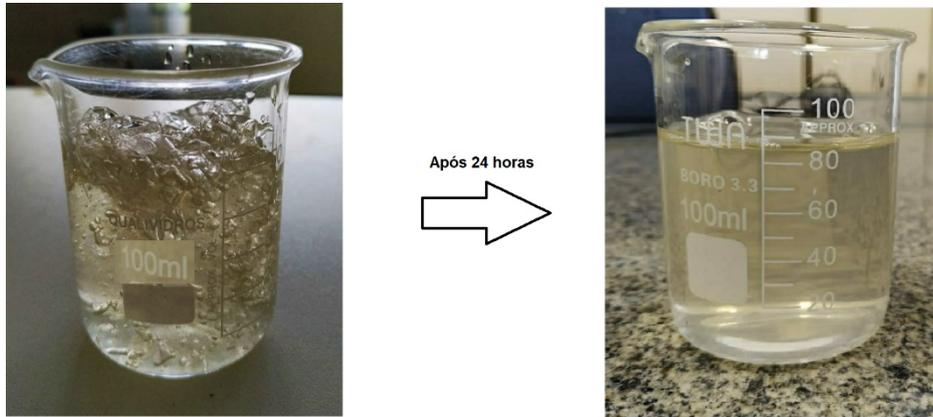
Define-se intumescimento como a quantidade de fluido absorvido pelo filme de quitosana com adição de Naproxeno[®] em relação a sua massa inicial. Corresponde ao aumento de volume do biopolímero quando está imerso em um determinado fluido (ZHANG *et al.*, 2007).

Em sua forma estrutural química, a quitosana apresenta predominância de grupos amino caracterizados por ligações covalentes (N-H), os quais geram sítios de alta polaridade e favorece o arranjo molecular de água ao redor do biopolímero. Associando essa característica também aos grupos acetamido que também estão presentes na quitosana, o material adquire um alto grau de afinidade e retenção de água (ASSIS; SILVA, 2003). A habilidade de absorção e retenção de fluidos é um fator importante nos curativos, pois permite que o filme absorva os fluidos corpóreos e transfira o fármaco (THEIN-HAN; KITTYANANT, 2007). Contudo, taxas muito altas de absorção inferem características indesejadas aos filmes, como redução da estabilidade estrutural do biopolímero e acelera a degradação.

O parâmetro de intumescimento do filme de quitosana com adição de Naproxeno[®] é importante para o entendimento do mecanismo do processo de difusão do solvente para o interior da quitosana e, assim, sua aplicação como curativo (SRIAMORNSAK *et al.*, 2007).

O resultado referente ao ensaio de dissolução da matriz polimérica, realizado em água destilada, por um período de 24 horas, pode ser observado na Figura 17.

Figura 17– Intumescimento do biofilme em água



Fonte: Autora (2019)

Pode-se observar que, no ensaio conduzido, o filme apresentou um padrão inicialmente rápido de absorção de água, em aproximadamente 30 minutos, o qual impossibilitou a retirada e pesagem proposta inicialmente. Segundo Assis e Silva (2003), isso se deve a grande afinidade por água apresentada pela quitosana, o que traz consequências indesejadas como a redução da sua estabilidade natural na presença da umidade.

Kim *et al.* (2005) e Oliveira (2013) reafirmam em seus estudos que a aplicação dos filmes de quitosana é limitada na regeneração tecidual, pois apresentam alta afinidade com a água. Nas duas primeiras horas a difusão molecular se tornou predominante e toda a superfície do filme foi gelificada, mantendo-se estável e completamente solúvel após a terceira hora. Portanto, os resultados de intumescimento para o filme de quitosana com adição de Naproxeno[®] sugerem a necessidade da incorporação de materiais que melhorem as suas taxas de absorção e estabilidade.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu concluir que a incorporação de Naproxeno[®] à quitosana proporcionou a obtenção de filmes. Todos os filmes apresentaram propriedade óptica de transparência à luz visível, apesar de apresentarem coloração amarelada, flexibilidade, aderência, boa dispersão do fármaco e espessura média de 0,04 mm.

Os ensaios mecânicos apontam um significativo aumento na elongação, confirmando que as partículas de quitosana estão favorecendo a elasticidade do filme e que a dispersão de fármaco no material interfere na elasticidade. Contudo, os filmes não apresentaram propriedades tênses suficientes e compatíveis para serem aplicados como curativos.

Tanto a quitosana quanto o Naproxeno[®] agregam ao filme características relevantes para o emprego em dispositivos médicos. A quitosana propiciou a manuseabilidade e elasticidade do filme, uma vez que apresentou um grau de desacetilação de 88,1%. Já o Naproxeno[®], inferiu ao material, características mais amorfas favorecendo a passagem dos vapores de água e a hidrofiliidade do filme.

Além disso, o biofilme apresentou um perfil de liberação controlada desejado, uma vez que o parâmetro de grau de intumescimento corroborou a afirmação de que materiais mais amorfos e com maior grau de desacetilação apresentam características mais hidrofílicas e duas etapas de liberação do fármaco, absorção e difusão. Inicialmente, o fármaco foi liberado em maior quantidade, em que o filme estava em processo de absorção e então ocorreu o relaxamento das cadeias– processo de difusão. O filme erodiu e todo o fármaco foi liberado.

De maneira geral, os biofilmes elaborados neste estudo exibiram características que os tornam potenciais materiais para serem usados como dispositivos biomédicos para lesões. A sua capacidade de hidratação verificada pode favorecer a manutenção e equilíbrio da umidade no local do ferimento e a difusão de fármacos para as células, o que pode ser benéfico para o processo de cicatrização. Observa-se, portanto, que é possível modificar um polímero já existente e gerar derivados com potencial uso na indústria, com fins farmacêuticos.

REFERÊNCIAS

ABDOU, E. S., NAGY, K. S. A., ELSABEE, M. Z. Extraction and characterization of chitin and chitosan from local sources. **Bioresource Technology**, v. 99, issues 5, p. 1359-1367, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960852407001411>. Acesso em: 20 abr. 2019.

ABREU, F. O. M. S. *et al.* Propriedades e características da quitosana obtida a partir do exoesqueleto de caranguejo-uçá utilizando radiação de microondas. **Polímeros**, v. 23, n. 5, p. 630-635, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282013000500011&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso: 14 maio 2019.

AHMED, S.; IKRAM, S. Chitosan based scaffolds and their applications in wound healing. **Achievements in the Life Sciences**, v. 10, n. 1, p. 27-37, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2078152015300298>. Acesso em: 21 abr. 2019.

ALENCAR, G. de O. *et al.* Liberação prolongada de fármacos e suas aplicações farmacológicas: revisão sistemática. **Revista E-Ciência**, v. 6, n.1, p. 5-10, 2018. Disponível em: <http://www.revistafjn.com.br/revista/index.php/eciencia/article/view/09/PDF%20-%20317>. Acesso em: 2 jun. 2019.

AMARAL, M. H. dos A. R. **Estudo do Naproxeno em formas de aplicação cutânea**. 1997. 159 f. Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade) – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Programa de Pós-Graduação em Controle de Qualidade, Porto, 1997. Disponível em: https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/10167/3/281_TM_01_P.pdf. Acesso em: 24 jun. 2019.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. Standard test methods for water vapor transmission of materials. *In*: ANNUAL BOOK OF ASTM STANDARDS. **Designation:** E 96 – 95. Pensilvânia: ASTM, 1995. p. 719-725. Disponível em: <https://www.astm.org/DATABASE.CART/HISTORICAL/E96-95.htm>. Acesso em: 3 jun. 2019.

ANAYA, P. *et al.* Chitosan gel film bandages: correlating structure, composition, and antimicrobial properties. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 121, p. 3939-3948, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/app.38621>. Acesso em: 15 abr. 2019.

ANITHA, A., *et al.* Chitin and chitosan in selected biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 39, issue 9, p. 1644-1667, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079670014000288>. Acesso em: 13 abr. 2019.

ARAGÃO NETO, A. C. **Avaliação da cicatrização de feridas cutâneas tratadas com hidrogel de policaju e quitosana associado a laser terapêutico**. 2013. 69 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Fisiologia) - Universidade Federal de Pernambuco. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Fisiologia, Recife, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/12955>. Acesso em: 26 maio 2019.

ARANAZ, I. *et al.* Functional characterization of chitin and chitosan. **Current Chemical Biology**, v. 3, p. 203-230, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/187231309788166415>. Acesso em: 15 abr. 2019.

ARAÚJO, A. K. L. **Aspectos morfológicos do processo de cicatrização induzido por *Ouratea* sp.** 2010. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Fortaleza, 2010. Disponível em: http://www.uece.br/ppgcvwp/wp-content/uploads/sites/6/2019/08/adjana_dissertacao.pdf. Acesso em: 10 maio 2019.

ASSIS, O. B. G.; BRITTO, D. Processo básico de extração de quitinas e produção de quitosana a partir de resíduos da carcinicultura. **Revista Brasileira Agrociência**, v. 14, n. 1, p. 91-100, 2008. Disponível em: <https://periodicos.ufpel.edu.br/ojs2/index.php/CAST/article/view/1892/1725>. Acesso em: 17 abr. 2019.

ASSIS, O. B. G.; SILVA, V. L. Caracterização estrutural e da capacidade de absorção de água em filmes finos de quitosana processados em diversas concentrações. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 13, n. 4, p. 223-228, 2003. Disponível: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/po/v13n4/19877.pdf>. Acesso em: 12 jun. 2019.

AW, M.S.; KURIAN, M.; LOSIC, D. Non-eroding drug-releasing implants with ordered nanoporous and nanotubular structures: concepts for controlling drug release. **Biomaterials Science**, v. 2, n. 1, p. 10–34, 2014. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2014/bm/c3bm60196j>. Acesso em: 26 jun. 2019.

AZEVEDO, V. V. C. *et al.* Quitina e quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista eletrônica de materiais e processos**. v. 2, n. 3, p. 27-34, 2007. Disponível em: <http://www2.ufcg.edu.br/revista-remap/index.php/REMAP/article/view/46/81>. Acesso em: 18 abr. 2019.

BISPO, V. M. **Estudo do efeito da reticulação por genipin em suportes biocompatíveis de quitosana-PVA**. 2009. 206 f. Tese (Doutorado em Engenharia Metalúrgica e de Minas) – Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica e de Minas, Belo Horizonte, 2009. Disponível em: <http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/handle/1843/BUOS-8DUJPR>. Acesso em: 16 jun. 2019.

BIZERRA, A.; SILVA, V. Sistemas de liberação controlada: mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, n. 2, p. 1-12, 2016. Disponível em: <http://www.seer.ufms.br/ojs/index.php/sameamb/article/view/1943/0>. Acesso em: 18 abr. 2019.

BOLAT, Y. *et al.* Chitin-chitosan yield of freshwater crab (potamon potamios, Olivier 1804) shell. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 30, n. 4, p. 227-231, 2010. Disponível em: http://pvj.com.pk/pdf-files/30_4/227-231.pdf. Acesso em: 18 abr. 2019.

BONILLA, J. *et al.* Effects of chitosan on the physicochemical and antimicrobial properties of PLA films. **Journal of Food Engineering**, v. 119, n. 2, p. 236-243, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.05.026>. Acesso em: 18 jun. 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Modelo de bula com informações técnicas aos profissionais de saúde**. Brasília: ANVISA, s.d. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4410952017&pIdAnexo=5405133. Acesso em: 2 maio 2019.

_____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia brasileira**. V. 2, Brasília: ANVISA, 2010. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o+-+Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc>. Acesso em: 27 abr. 2019.

CAMPANA-FILHO, S. P. *et al.* Extração, estruturas e propriedades de α -quitina e β -quitina. **Química Nova**, v. 30, n.3, p. 644-650, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v30n3/25.pdf>. Acesso em: 13 maio 2019.

CANELLA, K. M. N. C.; GARCIA, R. B. Caracterização de quitosana por cromatografia de permeação em gel - influência do método de preparação e do solvente. **Química Nova**, v. 24, n.1, p. 13-17, 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422001000100004>. Acesso em: 16 abr. 2019.

CAO, Y.; WANG, B.. Biodegradation of silk biomaterials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 10, n. 4, p. 1514-1524, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680630/>. Acesso em: 16 abr. 2019.

CARVALHO, I. C. **Hidrogéis híbridos poliméricos de quitosana funcionalizada e gelatina fotoreticulados como matrizes porosas tridimensionais para potencial reparo de tecido epitelial**. 2017. 168 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Escola de Engenharia. Universidade Federal de Minas Gerais. Programa de Pós Graduação em Engenharia Metalúrgica, Materiais e de Minas, Belo Horizonte, 2007. Disponível em: http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-AVBKAN/isadoracota_disserta__o.pdf?sequence=1. Acesso em: 17 abr. 2019.

CHANDRA, R. Biodegradable polymers. **Progress in Polymer Science**, v. 23, p. 1273-1335, 1998. Disponível em: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10020702099/>. Acesso em: 17 abr. 2019.

CHATELET, C.; DAMOUR, O.; DOMARD, A. Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films. **Biomaterials**, v. 22, n. 3, p. 261-268, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00183-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00183-6). Acesso em: 27 jun. 2019.

CHIAPPISI, L.; GRADZIELSKI, M. Co-assembly in chitosan-surfactant mixtures: thermodynamics, structures, interfacial properties and applications. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 220, p. 92-107, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001868615000573>. Acesso em: 23 abr. 2019.

COELHO, T. C. **Estudos de adsorção de cobre (II) em microesferas de quitosana reticuladas com epiclорidrina e impregnadas com heparina**. 2006. 74 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química, Florianópolis, 2006. Disponível em: <http://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/88790>. Acesso em: 28 jun. 2019.

COSTA-JÚNIOR, E. S. *et al.* Preparation and characterization of chitosan/poly (vinyl alcohol) chemically crosslinked blends for biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 3, p. 472-481, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.11.015>. Acesso em: 28 jun. 2019.

COSTA NEVES, M. *et al.* Desenvolvimento de nano e micropartículas de acetato de celulose para sistemas de liberação controlada de anti-inflamatórios não esteroides. *In: COLLOQUIUM EXACTARUM*. 9., n.4, 2017, Presidente Prudente. **Anais [...]**, Presidente Prudente: UNOESTE, 2017. p.15-24. Disponível em: <http://journal.unoeste.br/index.php/ce/article/view/2264/2091>. Acesso em: 16 abr. 2019.

CRUZ, S. K. **Estudo de hidrogéis de quitosana/PVA: síntese, caracterização e aplicação**. Orientadora: Maria Alejandra Liendo. 2017. 57 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Engenharia Química) – Universidade Federal do Pampa, Bagé, 2017.

DALLAN, P. R. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração de pele**. 2005. 212 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Campinas, 2005. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/267454>. Acesso em: 15 maio 2019.

DIAS, K. B. *et al.* Quitina e quitosana: características, utilizações e perspectivas atuais de produção. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**. v.4, n.3, p.184-191, 2013. Disponível em: <https://sistemas.uft.edu.br/periodicos/index.php/JBB/article/view/599/347>. Acesso em: 15 abr. 2019.

DIAS, T. A. **Gel de quitosana à 2% na cicatrização de feridas cutâneas em ratas diabéticas**. 2012. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Goiânia, 2012. Disponível em: <http://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/900>. Acesso em: 14 abr. 2019.

EL-SAY, K. M.; EL-SAWY, H. S. Polymeric nanoparticles: promising platform for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 528, issues 1-2, p. 675–691, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.052>. Acesso em: 24 abr. 2019.

ELSNER, J. J.; SHEFY-PELEG, A.; ZILBERMAN, M. Novel biodegradable composite wound dressings with controlled release of antibiotics: microstructure, mechanical and physical properties. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 93, n. 2, p. 425-435, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31599>. Acesso em: 2 jul. 2019.

FELTRE, R.. **Química geral**. São Paulo: Moderna, v. 2, n.4, 1994.

FIGUEIREDO, J. S. L. de. **Síntese e caracterização de copolímeros de polietilenoglicol monometil éter em quitosana cationizada para futuras aplicações em biotecnologia**. 2014. 100 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Araraquara 2014. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/115618/000798754.pdf?sequencia=1&isAllowed=y>. Acesso em: 23 abr. 2019.

GÁMIZ-GONZÁLEZ, M. A. *et al.* Determining the influence of N-acetylation on water sorption in chitosan films. **Carbohydrate polymers**, v. 133, p. 110-116, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.07.020>. Acesso em: 3 jul. 2019.

GAVHANE, Y. N.; GURAV, A. S.; YADAV, A. V. Chitosan and its applications: a review of literature. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 4, n. 1, p. 312-331, 2013. Disponível em: <https://www.yumpu.com/en/document/read/50339453/chitosan-and-its-applications-a-review-of-literature-international->. Acesso em: 10 maio 2019.

GROSSER; T.; SMITH, E.; FITZGERARD, G. A. Farmacologia da inflamação, febre, dor e gota. *In*: BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 13. ed. : Porto Alegre: Artmed, 2019.

GUIMARÃES, A. A. S. **Hidrogéis à base de quitosana/poli (álcool vinílico) para liberação de fármaco visando uso potencial como curativo.** 2018. 180 f. Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal da Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, João Pessoa, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/13408>. Acesso em: 3 jul. 2019.

GUIMARÃES, P. Q. **Metodologia baseada em NIRS e Quimiometria para a determinação de parâmetros de qualidade da quitosana para fins biomédicos.** 2017. 77 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual da Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Química, Campina Grande, 2017. Disponível em: <http://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/tede/2918>. Acesso em: 24 abr. 2019.

HAJJI, S. *et al.* Structural differences between chitin and chitosan extracted from three different marine sources. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 65, p. 298-306, 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813014000464?via%3Dihub>. Acesso em: 23 abr. 2019.

HELIODORO, V. F. M. **Estudo das propriedades físico-químicas de filmes de amido e blendas amido/látex:** propriedades térmicas e de transporte de vapor de água. 2013. 85 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Química, Uberlândia, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17397>. Acesso em: 23 abr. 2019

HENNIG, E. L. **Utilização de quitosana obtida de resíduos de camarão para avaliar a capacidade de adsorção de íons Fe³⁺.** 2009. 73 f. Dissertação (Mestrado em Química Tecnológica e Ambiental) - Universidade Federal do Rio Grande. Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, Rio Grande, 2009. Disponível em: <http://repositorio.furg.br/bitstream/handle/1/6201/dissertacao-elisa-lotici-hennig.pdf?sequence=1>. Acesso em: 23 abr. 2019.

HOLANDA, A. L. **Membranas de quitosana para uso em sistema de liberação controlada de insulina:** síntese e caracterização. 2011. 114 f. Dissertação (Doutorado em Engenharia de Processos) – Universidade Federal de Campina Grande. Programa de Pós-Graduação em Ciência em Engenharia de Materiais, Campina Grande, 2011. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/2434>. Acesso em: 30 jun. 2019.

HOLZAPFEL, B. M. *et al.* How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 4, p. 581-603. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.009>. Acesso em: 3 jul. 2019.

HOWLING, G. I. *et al.* The effect of chitin and chitosan on the proliferation of human skin fibroblasts and keratinocytes in vitro. **Biomaterials**, v. 22, n. 22, p. 2959-2966, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(01\)00042-4](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(01)00042-4). Acesso em: 28 jun. 2019.

HU, G.; CHEN, J.; GAO, J. Preparation and characteristics of oxidized potato starch films. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, issue 2, p. 291-298, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861708004931>. Acesso em: 18 abr. 2019.

HU, L.; SUN, Y.; WU, Y. Advances in chitosan-based drug delivery vehicles. **Nanoscale**, v. 5, issue 8, p. 3103-3111, 2013. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/nr/c3nr00338h/unauth#!divAbstract>. Acesso em: 19 abr. 2019.

KAYA, M., *et al.* Porous and nanofiber α -chitosan obtained from blue crab (*Callinectes sapidus*) tested for antimicrobial and antioxidant activities. **LWT - Food Science and Technology**, v. 65, p. 1109 -1117, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002364381530219X?via%3Dihub>. Acesso em: 19 abr. 2019.

KHURMA, J. R.; ROHINDRA, D. R.; NAND, A. V. Synthesis and properties of hydrogels based on chitosan and poly (vinyl alcohol) crosslinked by genipin. **Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry**, v. 43, n. 4-5, p. 749-758, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10601320600602829>. Acesso em: 19 abr. 2019.

KIM, S. *et al.* Chitosan/gelatin-based films crosslinked by proanthocyanidin. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials**, v. 75, n. 2, p. 442-450, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30324>. Acesso em: 3 jul. 2019.

KUMAR, M. N. V. R. A review of chitin and chitosan applications. **Reactive and Functional Polymers**, v. 46, n. 1, p. 1-27, 2000. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1381-5148\(00\)00038-9](https://doi.org/10.1016/S1381-5148(00)00038-9). Acesso em: 29 jun. 2019.

KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. **Revista Brasileira Anestesiologia**, v. 52, n. 4, p. 498-512, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rba/v52n4/v52n4a14.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2019.

LACERDA, G. J. S. **Micropartículas de quitosana como sistema de liberação colônica de mesalazina no tratamento da doença inflamatória intestinal**. 2018. 81 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Alfenas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Alfenas, 2018. Disponível em: <https://btd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/1116>. Acesso em: 22 abr. 2019.

LAMIM, R. **Quitosana e N-Carboximetilquitosana**: desenvolvimento de biofilmes para aplicações farmacêuticas. 2006. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Vale do Itajaí. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Itajaí, 2006. Disponível em: <https://siaiap39.univali.br/repositorio/handle/repositorio/1434>. Acesso em: 23 jun. 2019.

LEE, P. I.; KIM, C. Probing the mechanisms of drug release from hydrogels. **Journal of Controlled Release**, v. 16, n. 1-2, p. 229-236, 1991. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016836599190046G>. Acesso: 26 abr. 2019.

LERTSUTTHIWONG, P. *et al.* Effect of chemical treatment on the characteristics of shrimp chitosan. **Journal of Metals, Materials and Minerals**. v. 12, n. 1, p. 11-18, 2002. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Pranee_Rojsitthisak/publication/228871672_Effect_of_Chemical_Treatment_on_the_Characteristics_of_Shrimp_Chitosan/links/0deec51ea367cc149e000000/Effect-of-Chemical-Treatment-on-the-Characteristics-of-Shrimp-Chitosan.pdf. Acesso em: 26 abr. 2019.

LI, J.; CHEN, J.; KIRSNER, R. Pathophysiology of acute wound healing. **Clinics in Dermatology**, v. 25, n. 1, p. 9-18, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>. Acesso em: 3 jul. 2019.

LOFEGO FILHO, J. A. *et al.* Skin grafts in cutaneous oncology. **Anais Brasileiros de Dermatologia [online]**, v. 81, n. 5, pp.465-472, 2006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962006000500010>. Acesso em: 13 jul. 2019.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P.. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rbcf/v41n2/28035.pdf>. Acesso em: 3 jul. 2019.

LOPES, P. P. *et al.* Application of chitosan based materials for drug delivery. *In*: DOTTO, G. L.; CAMPANA-FILHO, S. P.; PINTO, L. A. de A. **Chitosan based materials and its applications**. Book series: frontiers in biomaterials. V. 3, [s.l.]: Bentham e Books, 2017.

LYRA, M. A. M. de *et al.* Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784-793, 2007. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_5_1_5NH237W57Y.pdf. Acesso em: 22 abr. 2019.

MACAK, J. M. *et al.* TiO₂ nanotubes: self-organized electrochemical formation, properties and applications. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 11, issues 1-2, p. 3–18, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2007.08.004>. Acesso em: 26 jun. 2019.

MEDSKIN. **Ficha técnica do MATRIDERM®**. Disponível em: <http://www.medskin-suwelack.com/en/matriderm.html>. Acesso em: 2 jul. 2019.

MONÇÃO, C. P. **Liberção de princípios ativos revestidos com biosistemas poliméricos**. 2018. 69 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais e Nanotecnologia) – Universidade Presbiteriana Mackenzie. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais e Nanotecnologia, São Paulo, 2018. Disponível em: <http://tede.mackenzie.br/jspui/bitstream/tede/3737/5/Camila%20Para%20adso%20Mon%20a7%20a3o.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2019.

MORELLI, F. C.; RUVOLO FILHO, A. Nanocompósitos de polipropileno e argila organofílica: difração de raio X, espectroscopia de absorção na região do infravermelho e permeação ao vapor d'água. **Polímeros** [online], v. 20, n. 2, pp.121-125. May 07, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-14282010005000014>. Acesso em: 16 abr. 2019.

NARAYANAN, A. *et al.* Super water absorbing polymeric gel from chitosan, citric acid and urea: synthesis and mechanism of water absorption. **Carbohydrate Polymers**, v. 191, p. 152-160, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.03.028>. Acesso em: 22 jun. 2019.

OLIVEIRA JÚNIOR, E. A. de *et al.* **Preparo e caracterização de membranas de quitosana incorporadas com pó rico em carbonato de cálcio extraído das casca de ovo de galinha caipira (gallus domesticus)**. 2017. 66 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí. Programa de Pós-Graduação em Ciência em Engenharia de Materiais, Teresina, 2017. Disponível em: <http://bia.ifpi.edu.br/jspui/handle/prefix/99>. Acesso em: 24 abr. 2019.

OLIVEIRA, A. P. R. de. **Desenvolvimento de membranas de gelatina/quitosana e o estudo do processo de reticulação**. 2013. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Ciências, São Paulo, 2013. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/82/82131/tde-27012014-100921/en.php>. Acesso em: 3 jul. 2019.

OLIVEIRA, D. G. **Desenvolvimento e caracterização físico-química e morfológica de biofilmes de quitosana nacionais**. Orientadora: Rosemary Souza Cunha Lima. 2016. 43 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016. Disponível em: <http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/123456789/13591>. Acesso em: 28 jun. 2019.

OLIVEIRA, L. S. de A. F. *et al.* Biomateriais com aplicação na regeneração óssea – método de análise e perspectivas futuras. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 9, supl. 1, p. 37-44, 2010. Disponível em: <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/4730/3503>. Acesso em: 25 maio 2019.

OLIVEIRA, D. G. de *et al.* Estudo comparativo e caracterização físico-química de dispositivos a base de quitosana nacional. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 13, n. 3, p. 27-33, jul./set. 2017. Disponível em: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/3304>. Acesso em: 27 jun. 2019.

PARK, J. B. *et al.* Narrow window in nanoscale dependent activation of endothelial cell growth and differentiation on TiO₂ nanotube surfaces. **Nano Letters**, v. 9, n. 9, p. 3157-3164, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/nl9013502>. Acesso em: 23 abr. 2019.

PEPPAS, N. A. *et al.* Hydrogels in pharmaceutical formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, issue 1, p. 27-46, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641100000904>. Acesso em: 23 abr. 2019.

PEREIRINHA, P. R. R.; FIGUEIRAS, A. R. R. Desenvolvimento de sistemas mucoadesivos para a administração controlada de fármacos. **Boletim Informativo Geum**, v. 7, n. 2, p. 63-81, 2016. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/geum/article/view/6269/3826>. Acesso em: 28 abr. 2019.

PIRES, A. L. R. **Desenvolvimento de dispositivos flexíveis densos e porosos visando a liberação controlada de compostos bioativos extraídos de plantas para potencial aplicação em lesões de pele**. 2017. 172 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Campinas, 2017. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/322556>. Acesso em: 24 abr. 2019.

PUVVADA, Y. S.; VANKAYALAPATI, S.; SUKHAVASI, S. Extraction of chitin from chitosan from exoskeleton of shrimp for application in the pharmaceutical industry. **International Current Pharmaceutical Journal**, v. 1, p. 258-263, 2012. Disponível em: <http://www.icpjonline.com/documents/Vol1Issue9/06.pdf?>. Acesso em: 26 abr. 2019.

RAMÍREZ, M. A. *et al.* Chitin and its derivatives as biopolymers with potential agricultural applications. **Biotecnologia Aplicada**, v. 27, p. 270-276, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/275024120_Chitin_and_its_derivatives_as_biopolymers_with_potential_agricultural_applications. Acesso em: 27 abr. 2019.

RANGEL, M. L. S. S. **Nanomagnetitas revestidas com biopolímero quitosana para aplicação na remediação ambiental**. 2012. 59 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Ciências Biológicas) – Centro Universitário Estadual da Zona Oeste, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <http://www.uezo.rj.gov.br/tccs/ccbs/maria-lucia-da-silva-santos-rangel.pdf>. Acesso em: 27 jun. 2019.

RAO, M. S.; KANATT, S. R.; CHAWLA, S.P.; S. A. Chitosan and guar gum composite films: preparation, physical, mechanical and antimicrobial properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 4, p. 1243–1247, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.06.058>. Acesso em: 3 jul. 2019.

RIBEIRO, A. G. O. **Produção de quitosana a partir dos caranguejos dilocarcinus pagei stimpson, 1861, capturados no município de Itacoatiara (AM)**. 2017. 90 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos) - Universidade Federal do Amazonas. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia para Recursos Amazônicos, Itacoatiara, 2017. Disponível em: <http://tede.ufam.edu.br/handle/tede/6237>. Acesso em: 20 abr. 2019.

ROBERTS, G. A. F. **Chitin chemistry**. London: The MacMillan Press Ltd, 1992.

RODRIGUES, N. O. L. **Estudo da liberação controlada de fármacos por hidrogéis de PVA/Atapulgita**. Orientador: Glória de Almeida Soares. 2012. 54 f. Projeto de Graduação (Grau de Engenheiro de Materiais) – Escola Politécnica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <http://monografias.poli.ufrj.br/monografias/monopoli10004953.pdf>. Acesso em: 21 abr. 2019.

RUEL-GARIÉPY, E. *et al.* A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, n. 1, p. 53-63, 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00095-X](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00095-X). Acesso em: 19 abr. 2019.

SANTOS, E. P. dos. **Membranas de quitosana/bioativos naturais com atividade antimicrobiana para tratamento de lesões cutâneas**. 2018. 140 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal da Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, João Pessoa, 2018a. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/13407>. Acesso em: 24 jun. 2019.

SANTOS, V. de S. **Avaliações e caracterizações de biofilme comestível de carboximetilcelulose contendo cúrcuma longa e nanopartículas de quitosana**. 2018b. 79 f. Exame de Conclusão (Mestrado em Ciência dos Materiais) – Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Materiais, Ilha Solteira, 2018b. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/181550/santos_vs_me_ilha.pdf?sequence=3&isAllowed=y. Acesso em: 26 jun. 2019.

SHEN, S. I.; JASTI, B. R.; LI, X. Design of controlled release drug delivery systems. *In*: LI, X; JASTI, B. R. **Design of controlled release drug delivery systems**. Nova York: The McGraw-Hill Companies, 2004. p. 5.1-5.14, cap. 22. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/2079/b751e16d7a9d34d2e0604a35a312d5bca4b2.pdf>. Acesso em: 16 abr. 2019.

SILVER, F. H. *et al.* Viscoelastic properties of young and old human dermis: a proposed molecular mechanism for elastic energy storage in collagen and elastin. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 86, n. 8, p. 1978-1985, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/app.11119>. Acesso em: 26 maio 2019.

SILVA, M. C. *et al.* Avaliação do método de obtenção de scaffolds quitosana/curcumina sobre a estrutura, morfologia e propriedades térmicas. **Revista Matéria**, v. 21, n.3, p.560-568, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rmat/v21n3/1517-7076-rmat-21-03-00560.pdf>. Acesso em: 25 maio 2019.

SILVEIRA, M. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para uso em osmose direta**. Orientadora: Isabel Cristina Tessaro. 2013. 49 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Engenharia Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/108484>. Acesso em: 29 jun. 2019.

SOARES, H. B. **Análise e classificação de imagens de lesões da pele por atributos de cor, forma e textura utilizando máquina de vetor de suporte**. 2008. 180 f. Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica e de Computação) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica e de Computação, Natal, 2008. Disponível em: <http://repositorio.ufrn.br:8080/jspui/handle/123456789/15118>. Acesso em: 24 jun. 2019.

SOBRAL, P. J. do A. Propriedades funcionais de biofilmes de gelatina em função da espessura. **Ciência & Engenharia**, v. 8, n. 1, p. 60-67, 1999.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHALE, C. B. **Química orgânica**. 8. ed., v. 2. Rio de Janeiro: LTC, 2006.

SOUSA, H. C.; BRAGA, M. E. M.; SOSNIK, A. **Biomateriais aplicados ao desenvolvimento de sistemas terapêuticos avançados**. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra, 2015.

SOUZA, J. R. de. **Estudo da desacetilação da quitosana e obtenção de suas nanopartículas para aplicação em engenharia de tecidos**. 2017. 144 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Ciências, São Paulo, 2017. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/3/3137/tde-24102017-113542/en.php>. Acesso em: 15 abr. 2019.

SRIAMORNSAK, P. *et al.* Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, n. 1, p. 211-219, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.12.014>. Acesso em: 03 jul. 2019.

STAYTON, P. S. *et al.* Smart delivery systems for biomolecular therapeutics. **Orthodontics e Craniofacial Research**, v. 8, n. 3, p. 219-225, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2005.00336.x>. Acesso em: 18 abr. 2019.

SURESH, P. K.; SURYAWANI, S. K.; DEWANGAN, D. Chitosan based interpenetrating polymer network (IPN) hydrogels: a potential multicomponent oral drug delivery vehicle. **Pharmacie Globale Int. J. Compr. Pharm**, v. 8, n. 1, p. 1-8, 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Preeti_Suresh3/publication/268176960_CHITOSAN-BASED_INTERPENETRATING_POLYMER_NETWORK_IPN_HYDROGELS_A_POTENTIAL_MULTICOMPONENT_ORAL_DRUG_DELIVERY_VEHICLE/links/5499b7ab0cf2d6581ab151c5.pdf. Acesso em: 18 abr. 2019.

SYSTAGENIX. **Ficha técnica do FIBRACOL® Plus**. Disponível em: <https://cdn.awsli.com.br/397/397589/arquivos/FT- O FIBRACOL-PLUS.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2019.

THASSU, D.; DELEERS, M.; PATHAK, Y. V. (Eds.). **Nanoparticulate drug delivery systems**. Series: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 166. Flórida: CRC Press, 2007.

THEIN-HAN, W. W.; KITTYANANT, Y. Chitosan scaffolds for *in vitro* buffalo embryonic stem-like cell culture: An approach to tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials**, v. 80, n. 1, p. 92-101, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30573>. Acesso em: 02 jul. 2019.

TÔRRES, A. R. **Determinação da acidez total de vinhos tintos empregando titulações baseadas em imagens digitais**. 2010. 44 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal da Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Química, João Pessoa, 2010. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/7168>. Acesso em: 30 jul. 2019.

UNAGOLLA, J. M.; JAYASURIYA, A. C. Drug transport mechanisms and *in vitro* release kinetics of vancomycin encapsulated chitosan-alginate polyelectrolyte microparticles as a controlled drug delivery system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 114, p. 199–209, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.12.012>. Acesso em: 24 jun. 2019.

VEIGA, I. G. **Produção e caracterização de membranas de quitosana associada com outros biopolímeros para liberação controlada de anti-inflamatórios**. 2012. 159 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) – Universidade Estadual de Campinas. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Campinas, 2012. Disponível: <http://repositorio.unicamp.br/jspui/handle/REPOSIP/266664>. Acesso em: 15 abr. 2019.

WANG, M. Y. *et al.* Morinda citrifolia (Noni): a literature review and recent advances in Noni research. *In: KWAN, C. Acta pharmacologica sinica: an international journal*. V. 23, n. 12. Pequín: Science Press, 2002. p. 1127-1141. Disponível: https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/50646218/DrWangResearch-2006-03-02.pdf?response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DMorinda_citrifolia_Noni_a_literature_rev.pdf&X-Amz-Algorithm=AWS4-HMAC-SHA256&X-Amz-Credential=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A%2F20190717%2Fus-east-1%2Fs3%2Faws4_request&X-Amz-Date=20190717T173927Z&X-Amz-Expires=3600&X-Amz-SignedHeaders=host&X-Amz-Signature=3c55a5d425ac6be5964f99a51a1d04fea849f39b5a0d995019e92233e51e5b67. Acesso em: 16 jun. 2019.

WU, P. *et al.* In vitro assessment of water vapour transmission of synthetic wound dressings. **Biomaterials**, v. 16, n. 3, p. 171-175, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0142-9612\(95\)92114-L](https://doi.org/10.1016/0142-9612(95)92114-L). Acesso em: 13 jun. 2019.

YANNAS, I. V.; BURKE, J. F. Design of an artificial skin. I. Basic design principles. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 14, n. 1, p. 65-81, 1980. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.820140108>. Acesso em: 14 jun. 2019.

YEN, M.T.; YANG, J. H.; MAU, J. L. Physicochemical characterization of chitin and chitosan from crab shells. **Carbohydrate Polymers**, v. 75, issue 1, p. 15-21, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861708002701>. Acesso em: 18 abr. 2019.

ZHANG, Y. *et al.* Three-dimensional nanohydroxyapatite/chitosan scaffolds as potential tissue engineered periodontal tissue. **Journal of Biomaterials Applications**, April 1, 2007. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885328206063853>. Acesso em: 28 jun. 2019.