

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
ENGENHARIA DE MATERIAIS**

Albaniza Alves Tavares

**BIONANOCOMPÓSITOS QUITOSANA/MONTMORILONITA COMO SISTEMA DE
LIBERAÇÃO CONTROLADA DO IBUPROFENO**

Campina Grande – PB

2019

Albaniza Alves Tavares

**BIONANOCOMPÓSITOS QUITOSANA/MONTMORILONITA COMO UM SISTEMA
DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DO IBUPROFENO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito à obtenção do título de **Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais**.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suédina Maria de Lima Silva
Agência Financiadora: CAPES.

Campina Grande – PB
2019

T231b

Tavares, Albaniza Alves.

Bionanocompósitos quitosana/montmorilonita como um sistema de liberação controlada do ibuprofeno / Albaniza Alves Tavares. – Campina Grande, 2019.

102 f. : il. color.

Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, 2019.

"Orientação: Profa. Dra. Suédina Maria de Lima Silva".

Referências.

1. Bionanocompósitos. 2. Quitosana. 3. Montmorilonita. 4. Ibuprofeno. 5. Liberação Controlada. I. Silva, Suédina Maria de Lima. II. Título.

CDU 678.7(043)

VITAE DO CANDIDATO

- Engenheira de Materiais pela UFCG (2013).
- Especialização em Engenharia de Segurança do Trabalho pela Faculdade Maurício de Nassau (2015).
- Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais pela UFCG (2015).
- Técnica em Farmácia pela Infogenius Centro Técnico em Ensino (2018).

Albaniza Alves Tavares

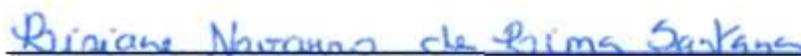
BIONANOCOMPÓSITOS QUITOSANA/MONTMORILONITA COMO UM SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DO IBUPROFENO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito à obtenção do título de **Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais**.

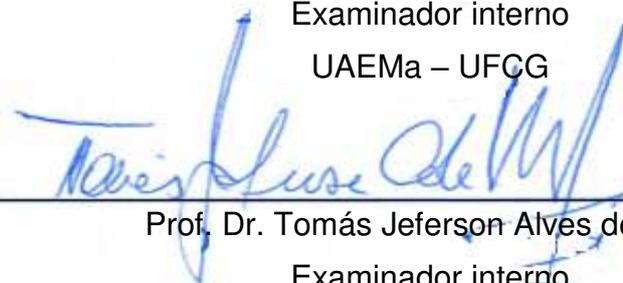
Aprovado em: 27/05/2019



Prof.^a Dr.^a Suédina Maria de Lima Silva
Orientadora
UAEMa – UFCG



Prof.^a Dr.^a Lisiane Navarro de Lima Santana
Examinador interno
UAEMa – UFCG



Prof. Dr. Tomás Jeferson Alves de Mélo
Examinador interno
UAEMa – UFCG



Prof.^a Dr.^a Alecsandra Ferreira Tomáz
Examinadora externa
DF - UEPB



Prof.^a Dr.^a Itamara Farias Leite
Examinadora externa
DEMAT - UFPB

Ao amigo e Professor Eduardo Luis Canedo (in memoriam) pela dedicação a academia e generosidade no compartilhamento de seus conhecimentos, minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

A Deus que me deu coragem, sabedoria, paciência e saúde para alcançar mais essa etapa em minha vida acadêmica.

À minha mãe, Salete e ao meu esposo, Diêgo pelo apoio e compreensão quando eu precisava me dedicar a pesquisa, principalmente após a chegada de Larissa.

Aos amigos e ao grupo Nanopol, que sempre estiveram disponíveis para ajudar, Aracelle, Bárbara, Hanniman, Jucélia e Matheus, obrigado por me darem força e apoio quando precisei. Pedro, meu alicerce na produção das amostras desta pesquisa e a Cristiano, amigo que a universidade me presenteou para o resto da vida.

Aos membros da banca examinadora por terem aceitado o convite e pelas valiosas contribuições.

A Márcia e André, secretários do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, pela atenção e dedicação.

À minha orientadora, Profa. Suédina Maria de Lima Silva, agradeço sua disponibilidade e principalmente pela confiança em meu trabalho na pesquisa desde a graduação. Tornou-se mais que uma professora, uma amiga e “vovó” da minha pequena.

Ao Prof. Marcus Vinicius Lia Fook por possibilitar a realização da análise de difratometria de raios X (DRX) e contribuição dos insumos necessários para o desenvolvimento deste trabalho.

À Profa. Laura Hecker de Carvalho por disponibilizar a cuba de ultrassom para realização dos ensaios de liberação *in vitro* do fármaco.

À Profa. Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa por possibilitar a realização da análise de espectroscopia na região do infravermelho (FTIR).

Ao Laboratório de Materiais e Estruturas Ativas (LaMMEA) pela realização do ensaio de microscopia eletrônica de varredura (MEV).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo incentivo financeiro e concessão da bolsa de pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais (PPG-CEMat) da UFCG, minha gratidão.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para essa conquista.

RESUMO

Filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita foram preparados pelo método de evaporação do solvente, com o objetivo de imobilizar o fármaco ibuprofeno (IBU) e retardar sua liberação quando submetidos a um meio que simule o ambiente do trato gastrointestinal. Os efeitos da presença da montmorilonita, em diferentes proporções mássicas (50, 20 e 10%), nas propriedades morfológicas e físicas dos filmes foram estudados. Análises de difratometria de raios X (DRX), espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), microscopia eletrônica de varredura (MEV), intumescimento e liberação controlada *in vitro* foram conduzidas. Os resultados indicaram que a metodologia adotada permitiu produzir filmes densos e uniformes, e que a incorporação da montmorilonita com diferentes proporções em massa ao sistema, levou a formação de bionanocompósitos com morfologia intercalada ordenada, desordenada tendendo a esfoliação e parcialmente esfoliada, resultando em variações na eficiência de encapsulamento e grau de intumescimento dos filmes. A cristalinidade dos sistemas diminuiu com a incorporação do fármaco e quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro* nos fluidos que simularam o ambiente do trato gastrointestinal, em pH 1,2 (estômago), a liberação do IBU ocorreu por erosão da matriz e em pH 7,2 (intestino) por difusão. Porém, em ambos, o comportamento de liberação foi do tipo Fickiano. Entre os sistemas estudados, o QCL10IBU apresentou uma taxa de liberação mais lenta devido a uma maior acomodação das moléculas do IBU nas galerias da montmorilonita, possivelmente relacionado a sua morfologia intercalada desordenada tendendo a esfoliada, a sua maior grau de cristalinidade e eficiência de encapsulamento. Portanto, neste estudo, a metodologia utilizada foi adequada para a síntese de filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita com boa eficiência de encapsulamento e com características controladas de liberação do fármaco, indicando que esses sistemas são promissores na administração do IBU por via oral.

Palavras-chave: bionanocompósitos, quitosana, montmorilonita, ibuprofeno, liberação controlada.

ABSTRACT

Chitosan / montmorillonite bionanocomposite films were prepared by the solvent evaporation method, with the aim of immobilizing the drug ibuprofen (IBU) and delaying their release when subjected to a medium that simulates the environment of the gastrointestinal tract. The effects of the presence of montmorillonite, in different mass proportions (50, 20 and 10%), on the morphological and physical properties of the films were studied. X - ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM), swelling and in vitro controlled release were performed. The results indicated that the methodology adopted allowed to produce dense and uniform films, and that the incorporation of montmorillonite with different mass proportions to the system led to the formation of bionanocomposites with orderly intercalated morphology, disordered tending to exfoliation and partially exfoliated, resulting in variations in encapsulation efficiency and degree of swelling of films. The crystallinity of the systems decreased with the incorporation of the drug and when subjected to the in vitro release test in fluids that simulated the environment of the gastrointestinal tract at pH 1.2 (stomach), IBU release occurred by erosion of the matrix and at pH 7.2 (gut) by diffusion. However, in both, the release behavior was of the Fickian type. Among the systems studied, the QCL10IBU showed a slower release rate due to a greater accommodation of the IBU molecules in the galleries of montmorillonite, possibly related to their disordered intercalated morphology tending to exfoliate, their higher degree of crystallinity and encapsulation efficiency. Therefore, in this study, the methodology used was adequate for the synthesis of chitosan / montmorillonite bionanocomposite films with good encapsulation efficiency and with controlled release characteristics of the drug, indicating that these systems are promising in the oral IBU administration.

Keywords: bionanocomposites, chitosan, montmorillonite, ibuprofen, controlled release.

PUBLICAÇÕES

MACIEL, M. A.; SANTOS, B. F. F.; BARBOSA, H. D. C.; **TAVARES, A. A.**; LIMA, P. H. C.; SILVA, S. M. L. Preparação de microesferas de quitosana/argila para uso como sistema carreador do ibuprofeno. In: Impactos das Tecnologias na Engenharia de Materiais e Metalúrgica. 34ed. Paraná: Atena Editora, 2019, p. 81-96.

DANTAS, M. J. L.; **TAVARES, A. A.**; BRAZ, C. J. F.; GUIMARÃES, A. A. S.; FOOK, M. V. L.; SILVA, S. M. L. Preparação de esferas de quitosana/hidroxiapatita encapsuladas com dexametasona. In: A Produção do Conhecimento nas Ciências da Saúde 5. 5ed. Paraná: Atena Editora, 2019, p. 240-255.

SANTOS, B. F. F.; MACIEL, M. A.; **TAVARES, A. A.**; FERNANDES, C. Q. B. A.; SOUSA, W. B.; FOOK, M. V. L.; LEITE, I. F.; SILVA, S. M. L. Synthesis and Preparation of Chitosan/Clay Microspheres: Effect of Process Parameters and Clay Type. *Materials*, v.11, p. 2523, 2018.

BARBOSA, H. D. C.; SANTOS, B. F. F.; **TAVARES, A. A.**; BARBOSA, R. C.; FOOK, M. V. L.; CANEDO, E. L.; SILVA, S. M. L. Inexpensive apparatus for fabricating microspheres for 5-fluorouracil controlled release systems. *International Journal of Chemical Engineering*, v. 2018, p. 8, 2018.

LIMA, M. J.; MACIEL, M. A.; **TAVARES, A. A.**; SILVA, S. M. L. Avaliação do pH em esferas de quitosana/hidroxiapatita encapsuladas com dexametasona In: 10º Congresso Latinoamericano de Órgãos Artificiais e Biomateriais (COLAOB), 2018, João Pessoa-PB. Anais 10º COLAOB, 2018.

GUIMARAES, A. A. S.; BRAZ, C. J. F.; **TAVARES, A. A.**; LIMA, P. H. C.; FOOK, M. V. L.; SILVA, S. M. L.; LEITE, I. F. Hidrogéis à base de quitosana/poli (álcool vinílico) como sistema carreador do fármaco ibuprofeno In: Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 2018, Foz do Iguaçu-PR. Anais CBCM, 2018.

TAVARES, A. A.; LIMA, P. H. C.; BRAZ, C. J. F.; FOOK, M. V. L.; CANEDO, E. L.; SILVA, S. M. L. Avaliação da Solubilidade do Ibuprofeno em Etanol e Solução Tampão Fosfato. In: II Semana Acadêmica de Engenharia Química e IV Jornada de Química, 2018, Paraná. Anais II Semana Acadêmica de Engenharia Química e IV Jornada de Química, 2018.

SANTOS, B. F. F.; BARBOSA, H. D. C.; CANEDO, E. L.; **TAVARES, A. A.**; SILVA, S. M. L. Encapsulamento do fármaco ibuprofeno em bionanocompósitos quitosana/montmorilonita visando à liberação controlada do mesmo. In: XIV Congresso da Sociedade Latino Americana de Biomateriais, Órgãos Artificiais e Engenharia de Tecidos (SLABO) e 5ª Edição do Workshop de Biomateriais, Engenharia de Tecidos e Órgãos Artificiais (OBI), 2017, Maresias-SP. Anais XIV SLABO e 5º OBI, 2017.

MACIEL, M. A.; BRAZ, C. J. F.; SANTOS, B. F. F.; BARBOSA, H. D. C.; LIMA, P. H. C.; **TAVARES, A. A.**; CANEDO, E. L.; SILVA, S. M. D. L. Preparação de bionanocompósito quitosana/montmorilonita para uso em sistemas carreadores de fármaco. In: XIV Congresso da Sociedade Latino Americana de Biomateriais, Órgãos Artificiais e Engenharia de Tecidos (SLABO) e 5ª Edição do Workshop de Biomateriais, Engenharia de Tecidos e Órgãos Artificiais (OBI), 2017, Maresias-SP. Anais XIV SLABO e 5º OBI, 2017.

TAVARES, A. A.; LIMA, P. H. C.; PEREIRA, C. A. B.; LEAL, R. G.; BRAGA, C. R. C.; CANEDO, E. L.; SILVA, S. M. D. L. Liberação controlada de ibuprofeno a partir de filmes de quitosana/montmorilonita. In: XIV Congresso da Sociedade Latino Americana de Biomateriais, Órgãos Artificiais e Engenharia de Tecidos (SLABO) e 5ª Edição do Workshop de Biomateriais, Engenharia de Tecidos e Órgãos Artificiais (OBI), 2017, Maresias-SP. Anais XIV SLABO e 5º OBI, 2017.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química da quitina e da quitosana.	9
Figura 2 - Representação esquemática da estrutura dos filossilicatos 2:1 com duas camadas de silicato de alumínio com cátions de sódio nas galerias.	13
Figura 3 - Estrutura química do fármaco ibuprofeno.	18
Figura 4 - Intercalação da quitosana em montmorilonita.	21
Figura 5 - Representação comparativa de um sistema de liberação convencional e controlada de fármaco	25
Figura 6 - Liberação do fármaco em matrizes insolúveis hidrofóbicas	28
Figura 7 - Liberação do fármaco em matrizes insolúveis hidrofílicas	28
Figura 8 - Liberação do fármaco em sistemas reservatórios	29
Figura 9 - Liberação do fármaco em sistemas bombas osmóticas	30
Figura 10 - Amostra da quitosana (Q) utilizada na pesquisa.....	34
Figura 11 - Amostra da argila montmorilonita (CL) utilizada na pesquisa.	34
Figura 12 - Amostra da substância ativa ibuprofeno (IBU) utilizada na pesquisa (a) e da apresentação comercial da mesma (b).	35
Figura 13 - Imagens da apresentação comercial do ácido acético glacial (a), hidróxido de sódio (b), álcool etílico 99,8% (c) e ácido clorídrico (d) utilizados na pesquisa.	36
Figura 14 - Amostra da substância tampão fosfato (PBS) utilizada na pesquisa (a) e da apresentação comercial da mesma (b).	36
Figura 15 - Fluxograma da etapa de preparação do filme de quitosana.	37
Figura 16 - Fluxograma da etapa de preparação dos filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita.	38
Figura 17 - Fluxograma da etapa de preparação dos filmes quitosana e quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno.....	39
Figura 18 - Aparelho XRD-7000 Shimadzu.	40
Figura 19 - Deconvolução de picos.	41
Figura 20 - Espectrômetro de FTIR Vertex 70 da Bruker.	42
Figura 21 - Microscópio eletrônico de varredura Tescan modelo Vega 3.	42
Figura 22 - Espectrofotômetro UV-Vis da Perkim Elmer modelo Lambda 35.....	44
Figura 23 - Amostra do filme carregado com IBU (a); corte no filme com IBU (b) e os filmes cortados imersos em PBS (c).	46
Figura 24 - Difractogramas da argila montmorilonita (CL), do fármaco (IBU), dos filmes de quitosana/ibuprofeno (QIBU), quitosana (Q), quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/montmorilonita/ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU).....	48

Figura 25 - Ampliação dos difratogramas da argila montmorilonita (CL), do fármaco (IBU), dos filmes de quitosana (Q), quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/montmorilonita/ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU).	51
Figura 26 - Espectros na região do infravermelho dos filmes de quitosana e quitosana/montmorilonita sem a incorporação do IBU (a) e com a incorporação do IBU (b).....	53
Figura 27 - Fotomicrografias dos filmes: antes da incorporação do IBU (Q, QCL50, QCL20 e QCL10); com a incorporação do IBU e depois do ensaio <i>in vitro</i> (QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU).	56
Figura 28 - Grau de intumescimento dos filmes de quitosana (Q), quitosana/IBU (QIBU), quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/montmorilonita/ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU) em PBS pH 7,2.....	57
Figura 29 - Curva de calibração do IBU em PBS pH 1,2 (a) e pH 7,2 (b) no $\lambda_{max} = 222$ nm.	60
Figura 30 - Perfil da fração liberada versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 1,2 quando submetidos ao ensaio de liberação <i>in vitro</i>	62
Figura 31 - Perfil da fração liberada versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 7,2 quando submetidos ao ensaio de liberação <i>in vitro</i>	63
Figura 32 - Perfis da absorbância, concentração, massa e fração liberada versus tempo dos filmes de QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU em PBS pH 1,2 quando submetidos ao ensaio de liberação <i>in vitro</i>	65
Figura 33 - Perfis da absorbância, concentração, massa e fração liberada versus tempo dos filmes de QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU em PBS pH 7,2 quando submetidos ao ensaio de liberação <i>in vitro</i>	66
Figura 34 - Taxa de liberação dos filmes QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 1,2.....	68
Figura 35 - Taxa de liberação dos filmes QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 7,2.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Expoente n da Equação de Korsmeyer e mecanismo de liberação de fármaco.	33
Tabela 2 - Porcentagem de cristalinidade das amostras, obtidas a partir da deconvolução dos picos pelos difratogramas de raios x.	50
Tabela 3 - Dados estatísticos para o intumescimento dos filmes.....	58
Tabela 4 - Limites de detecção e de quantificação das curvas de calibração de IBU em pH 1,2 e 7,2.....	60
Tabela 5 - Dados da droga encapsulada (DE) e eficiência de encapsulamento (EE) dos filmes carregados com ibuprofeno.....	61
Tabela 6 - Parâmetros de regressão da equação de Korsmeyer na liberação do fármaco nos filmes QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU em PBS pH 1,2 e 7,2.	70

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
2.1 Quitosana	9
2.2 Argila.....	12
2.3 Ibuprofeno.....	17
2.4 Bionanocompósitos quitosana/montmorilonita.....	18
2.4.1 Bionanocompósitos como sistemas carreadores de fármacos.....	22
2.5 Sistemas de liberação de fármacos	24
2.6 Tecnologias e mecanismos de liberação prolongada de fármacos	27
2.7 Cinética de liberação de fármacos.....	30
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
3.1 Materiais	34
3.2 Metodologia	36
3.2.1 Preparação dos filmes de quitosana.....	36
3.2.2 Preparação dos filmes de quitosana/montmorilonita	37
3.2.3 Preparação dos filmes de quitosana e quitosana/montmorilonita carreados com ibuprofeno.....	39
3.2.4 Difractometria de raios X (DRX)	40
3.2.5 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)	41
3.2.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	42
3.2.7 Intumescimento e análise estatística	42
3.2.8 Espectroscopia na região do ultravioleta (UV-Vis).....	43
3.2.8.1 Linearidade	44
3.2.8.2 Limites de detecção e de quantificação	45
3.2.8.3 Análise quantitativa do Ibuprofeno nos filmes	45
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
4.1 Difractometria de raios X (DRX)	48
4.2 Espectroscopia no infravermelho (FTIR)	52
4.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	55
4.4 Intumescimento	57
4.5 Linearidade	59
4.5.1 Limites de detecção e de quantificação.....	60
4.6 Análise quantitativa do ibuprofeno nos filmes.....	60

4.7 Perfil de liberação <i>in vitro</i> do ibuprofeno.....	61
4.7.1 Cinética de liberação	68
5 CONCLUSÃO.....	71
6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
APÊNDICE A.....	91
APÊNDICE B.....	93
APÊNDICE C	92
APÊNDICE D	96
APÊNDICE E.....	101

1 INTRODUÇÃO

Os bionanocompósitos constituem um grupo de compostos de natureza híbrida, orgânico-inorgânico, baseada na mistura de polímeros de fonte natural com sólidos inorgânicos, onde os constituintes interagem em escala nanométrica. Os nanocompósitos de natureza bio-nanohíbrida podem ser aplicados em implantes, dispositivos eletroquímicos, sensores ou biossensores e em sistemas de liberação controlada de fármacos. Dentre alguns biopolímeros atuantes, principalmente, nos campos biomédico e farmacêutico tem-se a quitosana (; Aranaz *et al.*, 2009; Viseras *et al.*, 2010; Croisier e Jérôme, 2013a; Elsabee e Abdou, 2013; Tang *et al.*, 2014; Choi *et al.*, 2016; Dziadkowiec *et al.*, 2017; Morgado *et al.*, 2017). Com relação às nanocargas, as mais investigadas são os nanotubos de carbono e as argilas (Darder *et al.*, 2003; Kabiri *et al.*, 2009; Grim e Guven, 2011; Ha e Xanthos, 2011; Cojocariu, Profire, *et al.*, 2012; Lertsutthiwong *et al.*, 2012; Salcedo *et al.*, 2012; Abdeen e Salahuddin, 2013; Rodrigues *et al.*, 2013; Peres, 2014; Tan *et al.*, 2014).

Um fator importante durante a incorporação de fármacos em uma matriz de suporte é a interação entre eles e o sistema carreador (matriz de suporte) porque com o aumento desta interação (fármaco-matriz de suporte), tanto o carregamento quanto à eficiência de retenção do fármaco aumentam e a taxa de liberação diminui. Para alta eficiência de retenção, é necessário que o fármaco interaja preferencialmente com a matriz de suporte (polímero, lipídios) em vez de interagir com o meio circundante (Opanasopit *et al.*, 2006). Portanto, para aplicação em sistema de liberação controlada de fármacos, a quitosana é, geralmente, reticulada com diversos agentes de reticulação, tais como glutaraldeído, formaldeído, tripolifosfato, etileno-glicol, e dissulfureto de éter diglicídico (Babu *et al.*, 2008; Kawadkar e Chauhan, 2012) e pode ser amplamente utilizada na liberação controlada de fármacos no estômago por via oral.

Outra abordagem tem sido o uso de retículos poliméricos interpenetrantes (IPN) de quitosana com metil celulose, com poli (óxido de etileno-g-acrilamida) e com acrilamida-g-poli(álcool vinílico) (Agnihotri e Aminabhavi, 2006; Krishna Rao *et al.*, 2006) e o uso de blendas de quitosana com polímeros hidrofílicos sintéticos tais como poli(acetato de vinila) (Vasudev *et al.*, 1997), poli (etileno glicol) (Wang *et al.*, 2007), poli(óxido de etileno) (Agnihotri e Aminabhavi, 2006) e poli(álcool vinílico) (Krishna Rao *et al.*, 2006). Contudo, estudos sobre o desenvolvimento de híbridos

quitosana/montmorilonita para sistemas carreadores de fármacos não têm sido tão difundidos (Liu *et al.*, 2008; Tan *et al.*, 2008; Braga *et al.*, 2012; Salcedo *et al.*, 2012; Abdeen e Salahuddin, 2013; Vieira *et al.*, 2013).

Mas, é notório que tais sistemas tenham um grande potencial em formulações de liberação controlada de fármaco devido aos vários benefícios que podem ser alcançados com esta associação. Dentre eles se destacam: (a) a intercalação da quitosana catiônica nas galerias da argila pode resultar na neutralização da forte ligação da droga catiônica com a argila aniônica; (b) a solubilidade da quitosana no pH do suco gástrico irá diminuir e com isso minimizar a liberação prematura da droga; (c) a quitosana catiônica, ao contrário da argila, proporciona a possibilidade de carregamento (imobilização) de drogas carregadas negativamente e (d) os grupos amina presentes na quitosana são sítios para imobilização do fármaco. A solubilidade limitada, no pH gástrico, dos híbridos quitosana/montmorilonita carregados com o fármaco oferece vantagens significativas para liberação da droga em sítios específicos pois não são destruídos pelo pH ácido do estômago e na presença de enzimas digestivas (Yuan *et al.*, 2010).

O fármaco ibuprofeno (IBU), um anti-inflamatório não esteroide, derivado do ácido propanóico, é eficiente no controle da dor, mas o uso indiscriminado e prolongado deste medicamento pode provocar gastrite ou úlcera estomacal, pelo fato de bloquear a produção da barreira de proteção da mucosa gástrica, além de provocar outros sintomas colaterais. Portanto, seu uso deve ser criterioso e bem indicado para que possa proporcionar mais benefícios do que riscos ao paciente (Rainsford, 2003). Assim, a imobilização do ibuprofeno em bionanocompósitos quitosana/montmorilonita, visando à liberação controlada do mesmo, poderá minimizar estes efeitos adversos e estender a ação deste anti-inflamatório (Abdeen e Salahuddin, 2013; Peres, 2014).

O objetivo deste estudo, portanto, foi a imobilização do Ibuprofeno, em filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita, pela técnica de evaporação de solvente, visando sua liberação controlada no sistema gastrointestinal, minimizando seus efeitos adversos e estender a ação deste anti-inflamatório.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Quitosana

A quitosana é um polissacarídeo natural, atóxico, biocompatível, de cadeia linear, biodegradável, semicristalino, catiônica em meio ácido e composto de unidades de repetição de D-glucosamina e N-acetil-glucosamina obtidas a partir da desacetilação da quitina, principal componente do exoesqueleto de insetos, crustáceos e das paredes celulares de fungos (Rinaudo, 2006; Aranaz *et al.*, 2009; Aranaz *et al.*, 2010; Rivero *et al.*, 2010; Zou *et al.*, 2016; Wang e Jing, 2017). Para ser considerada, "quitosana", a quitina desacetilada deve conter pelo menos 60% de resíduos de D-glucosamina (Silva *et al.*, 2012; Croisier e Jérôme, 2013a). Portanto, a quitosana comercial é um copolímero composto por unidades repetidas de quitosana e quitina alternadamente (Figura 1) e o grau de desacetilação geralmente varia entre 66 e 95% (Wong, 2009).

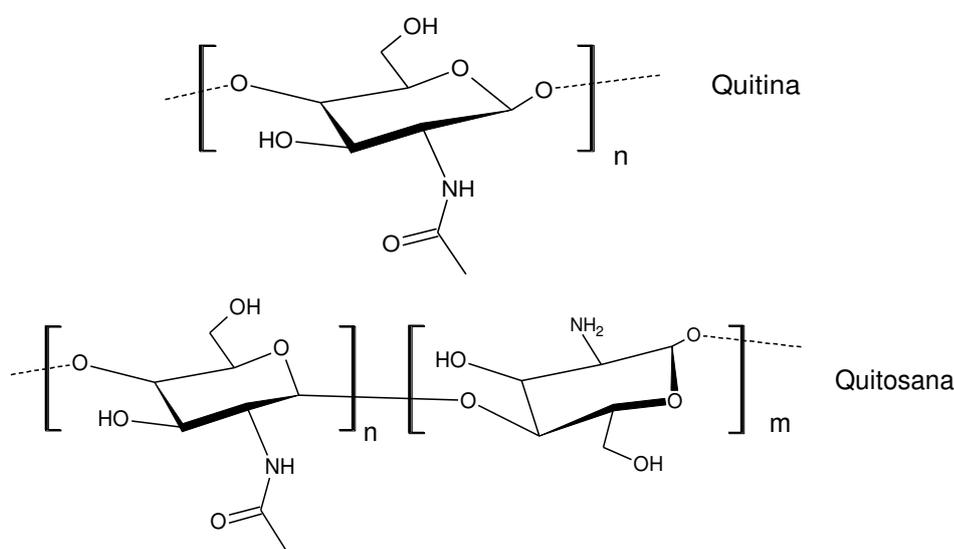


Figura 1 - Estrutura química da quitina e da quitosana. Adaptada de Silva e colaboradores (2006).

A quitosana pode ser facilmente dissolvida em soluções de ácidos fracos, por possuir grupos amínicos livres e por apresentar alta hidrofiliabilidade. Em função do grande número de grupos hidroxila e grupos amina presentes na sua cadeia polimérica, ela apresenta propriedades específicas (antimicrobianas e mucoadesivas) que possibilita sua utilização como biomaterial em diversas formas (Tonhi e De

Gplepis, 2002; Silva *et al.*, 2012; Choi *et al.*, 2016). Ao contrário da quitosana extraída de fonte animal, onde ocorre variabilidade do produto que pode conduzir a características físico-químicas inconsistentes (Kannan *et al.*, 2010), a quitosana obtida a partir de cogumelos garante uma melhor reprodutibilidade das propriedades e é mais segura para aplicações biomédicas.

A quitosana extraída de cogumelos apresenta distribuição de massa molar mais estreita do que a obtida a partir de exoesqueletos de crustáceos e pode também diferir em termos de massa molar, grau de desacetilação e distribuição de grupos desacetilados (Teng *et al.*, 2001). Dependendo da fonte e preparação, o grau de desacetilação (porcentagem de grupos amino presentes na quitosana) pode variar entre 60 e 95% (Azevedo *et al.*, 2007; Croisier e Jérôme, 2013b). Além disso, por se tratar de um composto de base natural, a quitosana pode ser contaminada por impurezas orgânicas e inorgânicas e apresentar larga polidispersidade (Jayakumar *et al.*, 2011).

A história da quitosana decorre desde o século XIX, quando foi isolada de cogumelos, pela primeira vez em 1811, pelo professor francês Henri Braconnot, o qual a nomeou como fungina. Em 1823, Odier isolou uma substância insolúvel contida na carapaça dos insetos e passou a chamá-la de quitina, palavra derivada do grego *Chiton*, que significa carapaça ou caixa protetora (Kumar, 2000). O pesquisador afirmou que se tratava da mesma substância encontrada na celulose. Porém, em 1843, Payen detectou que a quitina continha nitrogênio em sua estrutura e a diferenciou da celulose (Almeida, 2009).

O processo de desacetilação da quitina é resultante de uma solução aquosa 40-45% (m/v) de hidróxido de sódio (NaOH) a uma temperatura entre 90 e 120°C durante 4 e 5 h. As condições utilizadas para a desacetilação determinam a massa molar do polímero e o grau de desacetilação da quitosana. O grau de desacetilação representa a porcentagem de grupos NH₂ livres e é um relevante parâmetro que influencia nas propriedades físico-químicas e nas aplicações da quitosana (Dallan, 2005; Malafaya *et al.*, 2007). Quando a desacetilação é alcançada, o polímero torna-se solúvel em soluções aquosas de ácidos fracos e passa a ser chamado de quitosana. Contudo, a solubilidade da quitosana também depende de outros parâmetros como massa molar e concentração do ácido utilizado (Dash *et al.*, 2011). A massa molar da quitosana varia de 100.000 a 1.000.000 g/mol. As classificações quanto à massa são: baixa massa molar (inferior a 150 kg/mol); média massa molar

(150 a 700 kg/mol) e elevada massa molar (700 a 1000 kg/mol) (Muzzarelli, 2009; Wong, 2009).

O elevado número de grupos amina livres (NH_2), na cadeia da quitosana, torna-a susceptível a variações de pH. Dessa forma, a sua solubilidade em meio aquoso ácido é promovida pela protonação destes grupos livres que passam de NH_2 para grupos amino (NH_3^+) (Silva *et al.*, 2006). A pequena diferença na estrutura química da quitina e da quitosana tem, no entanto, consequências importantes em termos de sua utilidade para a liberação de drogas. A quitina é insolúvel em água ou solventes orgânicos, mais comuns utilizados em tecnologia farmacêutica e, por conseguinte, não é útil para o desenvolvimento de dispositivos de liberação de drogas. Em contrapartida, a quitosana, por apresentar na sua estrutura grupo amina $-\text{NH}_2$, é solúvel em soluções ácidas, gerando grupos protonados $-\text{NH}_3^+$ (cargas positivas) que permite a sua interação com cargas negativas (ânions) de outras substâncias, além de resultar em atividades antifúngicas ou antimicrobianas, uma vez que os cátions podem se ligar a sítios aniônicos das proteínas (Xu *et al.*, 2006; Domjan *et al.*, 2009).

Os ácidos acético, láctico e fórmico, são os mais usados para a solubilização da quitosana. Alguns ácidos inorgânicos diluídos como o ácido nítrico, clorídrico, perclórico e fosfórico, também podem ser utilizados para preparar uma dispersão da quitosana, porém a dissolução só ocorre após prolongada agitação e aquecimento (Silva *et al.*, 2006; Damian *et al.*, 2009; Laranjeira e Fávere, 2009). Posteriormente, a sua dissolução, a quitosana atua como um polieletrólito catiônico viscoso possibilitando a obtenção de filmes, membranas e géis (Niekraszewicz, 2005). Esta característica físico-química de possuir cargas positivas, possibilita a quitosana apresentar uma natureza básica com pKa variando de 6,3 a 7,2 e torná-la quimicamente desejável para interação com outros polímeros de cargas opostas (Romão *et al.*, 2010).

A quitosana reúne vantagens para as mais variadas aplicações devido a sua natureza não tóxica, biocompatibilidade com tecido vivo, capacidade de formar filmes resistentes e característica policatiônica. Essas características diferenciadas possibilitam a quitosana ser amplamente aplicável em dispositivos de cicatrização, pele artificial, preservação de alimentos, cosméticos, tratamento de águas residuais e sistemas para encapsulamento de fármacos (como por exemplo em micropartículas, nanopartículas, hidrogéis e filmes mucoadesivos) (Alonso e Sánchez, 2003; Xu *et al.*, 2006; Domjan *et al.*, 2009).

Na área farmacêutica, as abordagens para o uso da quitosana são diversas como em excipiente e em um carreador potencial para administração controlada de fármacos específicos e macromoléculas, e em formulações de administração oral, nasal, transdérmica, parenteral e tópica, além da obtenção de nanopartículas para veiculação de proteínas, vacinas e DNA. Ela pode ser obtida na forma de hidrogéis, membranas, fibras, nanopartículas, arcabouços e esponjas (Kato *et al.*, 2003; Berger *et al.*, 2004; Jayakumar *et al.*, 2011). A mucoadesividade da quitosana e de derivados catiônicos é reconhecida como um fator para adsorção de drogas, especialmente em um pH neutro (pH \approx 7,0) (Rinaudo, 2006).

Na área biomédica, a quitosana tem sido estudada na cicatrização de feridas, produção de curativos, administração de medicamentos; algumas de suas aplicações abrangem ação antimicrobiana e antifúngica, analgésica, antitumoral e regeneração de tecidos (Kato *et al.*, 2003; Dash *et al.*, 2011; Jayakumar *et al.*, 2011; Khan, 2011). No entanto, como desvantagem, a quitosana apresenta um caráter hidrofílico que conseqüentemente diminui suas propriedades mecânicas quando aplicada em ambientes úmidos (Xu *et al.*, 2006). Suas atividades antimicrobiana e antifúngica, são dependentes de fatores como tipo de quitosana, grau de desacetilação, massa molar, pH do meio e temperatura (Khan, 2011). A natureza policatiônica da quitosana também explica seus efeitos analgésicos. A forte ação analgésica tópica tanto da quitina quanto da quitosana é mencionada nos estudos realizados por Okamoto *et al.* (2002).

2.2 Argila

Argila é definida como um material natural, terroso, de granulação fina, constituída essencialmente de minerais conhecidos como argilominerais, que na maioria das vezes adquire certa plasticidade quando umedecidos com água. São materiais compostos de átomos de metais e semi-metais unidos por meio de ligações iônicas e/ou covalentes. São formadas basicamente por silicatos hidratados de alumínio, ferro e magnésio e outros elementos alcalinos e alcalinos terrosos além de matéria orgânica, sais solúveis e partículas de quartzo, pirita, mica, calcita, dolomita entre outros minerais residuais (não cristalinos ou amorfos). A composição mineralógica das argilas é um dos fatores que controla suas propriedades, além da distribuição granulométrica de suas partículas, teor em eletrólitos dos cátions trocáveis

e sais solúveis, natureza e teor de componentes orgânicos (Sousa, 1989; Fermino, 2011). Devido à diversidade no arranjo dos grupos fundamentais que compõe as argilas, elas são caracterizadas em subclasses: nesossilicatos, sorossilicatos, ciclossilicatos, inossilicatos, filossilicatos e tectossilicatos, onde a unidade básica apresenta-se isolada, duplamente associada, em anéis, em cadeias, em folhas e em modelo tridimensional, respectivamente (Morelli e Ruvolo Filho, 2010).

Os filossilicatos têm sua estrutura constituída por tetraedros de silício compartilhados, em duas dimensões, formando uma folha, onde três dos quatro oxigênios dos tetraedros (SiO_4) são compartilhados com os tetraedros vizinhos. Para a constituição dos minerais dessa classe, as folhas tetraédricas são unidas a folhas octaédricas, constituídas por brucita, (Mg^{2+}) ou gipsita (Al^{3+}). Originando duas famílias: trifórmicos (lamelas 2:1, ou seja, duas folhas tetraédricas envolvendo uma folha octaédrica) e difórmicos (lamelas 1:1, isto é, cada lamela da argila é composta de uma folha tetraédrica ligada a uma folha octaédrica).

Os grupos hidroxílicos terminais, em minerais com empilhamento lamelar 1:1, são os responsáveis pelas interações químicas; e em minerais com distribuição lamelar 2:1, são os oxigênios que orientam o formato da ligação química. O empilhamento destas lamelas é feito por meio de ligações fracas do tipo Van der Waals, ou dipolo, que origina as galerias. A substituição isomórfica dentro das lamelas gera cargas negativas entre elas, que são contrabalanceadas por cátions como Ca^{2+} e Na^+ , que estão situados dentro das galerias, entre as lamelas (Sousa, 1989; Morelli e Ruvolo Filho, 2010), como pode ser observado na Figura 2.

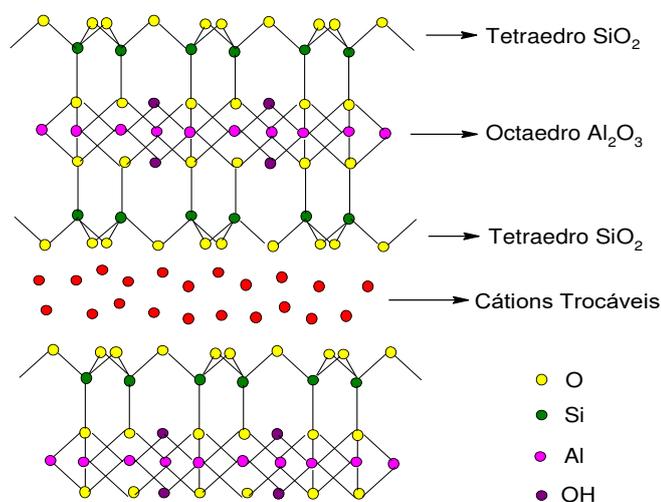


Figura 2 - Representação esquemática da estrutura dos filossilicatos 2:1 com duas camadas de silicato de alumínio com cátions de sódio nas galerias. Adaptada Paiva e colaboradores (2008).

A família das argilas 2:1 também pode ser classificada pela diferença da distância interplanar basal, pelo grau de substituição na lamela octaédrica da célula unitária e pelo tipo de arranjo ao longo dos eixos cristalográficos. Desta maneira, têm-se os seguintes grupos principais de argilas: esmectitas, vermiculitas, caulinitas, micas hidratadas, cloritas e argilas de lamelas mistas. As argilas do grupo esmectita são formadas por argilominerais trifórmicos 2:1, ou seja, tem uma estrutura na forma de sanduíche que consiste de duas folhas tetraédricas envolvendo uma folha central octaédrica, unidas entre si por oxigênios comuns às folhas para formar uma camada (Fermino, 2011; Utracki, 2004). Dentre os silicatos em camadas, existem argilas que se destacam nas pesquisas pelas características cristalográficas e pelas propriedades físico-químicas intrínsecas, as quais favorecem modificações pertinentes às aplicações que se destinam, entre estas estão as montmorilonitas (argilomineral) e as bentonitas (argilas esmectitas constituídas predominantemente pelo argilomineral montmorilonita) (Sousa, 1989; Xi *et al.*, 2005; Fermino, 2011; Grim e Guven, 2011).

O uso de argilas na medicina é quase tão antigo quanto à própria humanidade, pois na pré-história já se usava lama para curar feridas, aliviar irritações, como método de limpeza de pele, etc. O uso de argilas em formulações farmacêuticas como agentes ativos e excipientes datam desde da década de 1960 (Sorby, 1965; Sorby e Liu, 1966). Alguns estudos desta época relataram uma diminuição da biodisponibilidade de várias drogas quando administradas em associação com antiácidos, antidiarreicos e agentes de suspensão e logo foi percebido que os efeitos de tais interações não seria um ponto negativo, mas também poderia ser utilizado para alcançar benefícios tecnológicos e biofarmacêuticos.

Dependendo da atividade terapêutica para a qual os minerais de argila estão sendo usados, eles podem ser administrados por via oral, atuando como protetores gastrointestinais, laxantes orais osmóticos e antidiarreicos; por aplicações tópicas (exterior do corpo), atuando como protetores dermatológicos ou por razões estéticas; e como excipientes, que são introduzidos em formulações farmacêuticas (Carretero, 2002; Aguzzi *et al.*, 2007; Dawson e Oreffo, 2013). A aplicação da argila neste meio deve-se à sua capacidade de troca de cátions e potencial de adsorção; eles podem interagir com moléculas de drogas, facilitando a sua liberação (Dziadkowiec *et al.*, 2017).

Excipientes são substâncias associadas a uma formulação de uma droga a fim de: (a) atribuir características organolépticas ou propriedades físico-químicas, (b)

facilitar a preparação da droga, e (c) promover a distribuição/desintegração da formulação quando administrada oralmente sob a forma de comprimidos, cápsulas, etc. Os minerais de argila mais utilizados como excipientes são paligorsquita, esmectita, caulinita e talco. Estes minerais são utilizados com a função de facilitar a fabricação de pílulas, para auxiliar a desintegração, devido a sua capacidade de aumentar o volume na presença de água ou na dispersão de fibras, o que favorecem a liberação da droga quando chega no estômago, para evitar a segregação dos componentes da formulação farmacêutica (Carretero, 2002).

Diante deste fato, as argilas podem influenciar principalmente na biodisponibilidade do princípio ativo, embora todos os excipientes sejam considerados inertes, alguns estudos realizados, nos últimos 25 anos, têm mostrado que quando os minerais de argila são aplicados, pode-se existir uma interação entre a droga e o mineral (Cornejo *et al.*, 1983; White e Hem, 1983; Sánchez-Martín *et al.*, 1988). Esta interação pode ocorrer na própria formulação química do medicamento ou no sistema gastrointestinal.

Esses fenômenos de interação podem ter uma influência decisiva sobre os princípios de biodisponibilidade, resultando em uma maior atividade da droga ou até mesmo nenhuma reação (ação neutra). Os minerais de argila utilizados como excipientes influenciam na biodisponibilidade sobre dois aspectos: na sua liberação e na sua estabilidade. Pode retardar a liberação da droga e, portanto, sua absorção, diminuindo seus níveis no sangue produzindo efeitos indesejáveis, pois para que o fármaco seja eficaz, são necessários níveis terapêuticos no sangue, como no caso dos anti-histamínicos. Ou o efeito pode ser benéfico, quando o fármaco for liberado de maneira lenta e controlada, no caso, por exemplo, de anfetaminas e antibióticos (Carretero, 2002; Dawson e Oreffo, 2013).

Dentre as argilas aplicadas como excipientes para a liberação controlada e prolongada de fármacos básicos e administradas oralmente, a que mais se destaca é a montmorilonita, uma vez que ela reúne características específicas como maior retenção de droga, devido a sua alta capacidade de troca de cátions, grande área superficial, alta capacidade de adsorção, propriedades mucoadesivas e propriedades de inchamento, além de atuar como um protetor dos órgãos que fazem parte do nosso trato gastrointestinal (Carretero, 2002; Aguzzi *et al.*, 2007; Dawson e Oreffo, 2013; Dziadkowiec *et al.*, 2017).

Carretero e Pozo (2009) descrevem vantajosas propriedades reológicas, coloidais, tixotrópicas, mecânicas e bioadesivas dos excipientes de argila. Ao tornar o muco gástrico mais viscoso e estável, os minerais de argila podem atuar como protetores gastrointestinais contra agentes agressivos, como pepsina e alguns medicamentos anti-inflamatórios (More *et al.*, 1987; Droy-Lefaix e Tateo, 2006). A esmectita demonstrou ser eficiente no alívio de doenças causadas pela ingestão de anti-inflamatórios não esteróides (Droy-Lefaix e Tateo, 2006). Porém alguns estudos ainda tentam elucidar qual seria a dose efetiva para que a montmorilonita não cause citotoxicidade pela sua possível acumulação nos tecidos ou pela não eliminação do corpo quando usado por um longo período (Aguzzi *et al.*, 2007; Baek *et al.*, 2012).

A montmorilonita também apresenta efeitos interessantes com respeito à fotoestabilização, quando associada a drogas que se degradam facilmente quando expostas à luz. A fotodegradação é um problema para muitas drogas porque pode causar uma vida útil curta. Além de causar a fotossensibilidade, que seria algum tipo de reação adversa (sistêmica e tópica) às drogas degradam por essa exposição à luz (Ambrogi *et al.*, 2014).

Estudo realizado com sulfato de anfetamina administrado por via oral indicou que a concentração na excreção da droga é muito menor quando esta é formulada associada à montmorilonita, que mantém os níveis em até 14 horas a mais do que quando é administrada sozinha (Mcginity e Lack, 1977). Outro exemplo é o antibiótico clindamicina, uma base fraca que, em pH 2, encontra-se na forma protonada e, por meio de uma adsorção superficial física, forma um complexo com a montmorilonita. Assim, a forma de clindamicina de protonato será altamente adsorvida pela argila no estômago. Quando a droga e a argila deixam o estômago e passa para o intestino, seu pH sobe lentamente e forma um ácido-base em equilíbrio, o que dá origem à forma neutra da clindamicina. Como o fármaco é fisicamente adsorvido na argila por forças iônicas, ele é absorvido lentamente no intestino. Portanto, a absorção de clindamicina é favorecida quando administrada com a montmorilonita e sua ação terapêutica é prolongada (Porubcan *et al.*, 1978).

O efeito benéfico de retardar a liberação de um fármaco unido a um mineral de argila também pode ser conseguido aumentando-se a força iônica, ao entrar em contato com o fluido intestinal, se administrado oralmente, ou com a pele se administrado topicamente (Carretero, 2002). Outro estudo analisou a questão da degradação usando o fármaco digoxina, um tônico cardiovascular que se degrada por

hidrólise, catalisado por ácidos, na presença de montmorilonita. De acordo com os autores, a droga se degrada mais rapidamente na presença de montmorilonita do que quando é dissolvida sozinha. Em pH 2, a digoxina degrada cerca de 20% em 1 hora, enquanto que na presença da montmorilonita se degrada completamente no mesmo tempo; tempo este referente à residência gástrica do medicamento no corpo humano (Porubcan *et al.*, 1979).

2.3 Ibuprofeno

O ibuprofeno é um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteróides (AINES), que também produz efeitos analgésicos e antipiréticos, utilizado frequentemente para o alívio sintomático da dor de cabeça (cefaléia), dor dentária, dor muscular (mialgia), moléstias da menstruação (dismenorreia), febre e dor pós-cirúrgica. Também é usado para tratar quadros inflamatórios, como os que se apresentam em artrites, artrite reumatóide (AR) e artrite gotosa. O seu nome vem das iniciais do ácido iso-butil-propinóico-fenólico (Marques, 2009; Araujo *et al.*, 2012).

A inflamação no ser humano provoca características como calor, rubor, tumor, dor e perda de função, estes sinais inflamatórios são ativados por substâncias denominadas mediadores químicos, são elas que provocam os efeitos fisiológicos e inflamatórios no organismo. Desta maneira, os AINEs são fundamentais no controle da dor por promoverem a inibição da ciclooxigenase (COX), bloqueando a conversão do ácido araquidônico em prostanóide, representado pelos mediadores químicos (prostaglandina e tromboxano A₂), que estão envolvidos no processo inflamatório e na sensibilização dolorosa central e periférica. Portanto, o alívio da dor se deve principalmente ao bloqueio periférico da produção de prostaglandina e está associado, também, ao tipo de fármaco, a dose, tempo de administração (não podendo ultrapassar o prazo de 10 dias) e a via de administração (Muri *et al.*, 2009; Da Silva e Da Silva, 2012).

Em geral, os anti-inflamatórios devem ser administrados de maneira criteriosa para que possam proporcionar mais benefícios do que riscos ao paciente. No caso do anti-inflamatório ibuprofeno, embora ele seja eficiente no controle da dor, o uso indiscriminado e prolongado deste medicamento pode provocar gastrite ou úlcera estomacal, pelo fato de bloquear a produção da barreira de proteção da mucosa gástrica. Pode causar também indigestão, náuseas, diarreia, acidez, dor de estômago e úlceras. Outros efeitos adversos incluem sonolência, vertigem, zumbidos nos

ouvidos, perturbações visuais, retenção de água e dificuldades respiratórias (Marques, 2009).

O ibuprofeno foi sintetizado pela primeira vez em dezembro de 1961, no Reino Unido, pelo Dr. Stewart Adams e seus colegas John Nicholson e Colin Burrows. Neste mesmo ano, este fármaco foi patenteado. Mas, apenas em 1969, foi comercializado no Reino Unido e posteriormente nos Estados Unidos, em 1974. Hoje é comercializado em todo o mundo, sendo atualmente usado por milhões de consumidores por via oral, na forma de comprimidos, drágeas, suspensão oral ou granulado e encontra-se disponível também em supositórios, creme ou gel para aplicação local (Marques, 2009).

As características físico-químicas do ibuprofeno são as seguintes: fórmula molecular $C_{13}H_{18}O_2$; massa molar 206,28 g/mol, ponto de fusão 75-78 °C, baixa solubilidade em água (0,05 mg/mL a 25 °C), tempo de meia vida curto (entre 1,8 e 2 horas). Não exibe polimorfismo, no entanto, existe uma tendência de modificar sua rede cristalina, que pode afetar sua dissolução e o pKa está em torno de 4,5 (Potthast *et al.*, 2005; Almeida, H., 2009; Tan *et al.*, 2014). A estrutura química do fármaco está presente na Figura 3. O ibuprofeno é um pó branco, com um leve odor característico, solúvel em soluções aquosas diluídas de hidróxidos alcalinos e de carbonatos, e em alguns solventes orgânicos como a acetona, o álcool etílico, o éter, o diclorometano e o clorofórmio. O seu nome IUPAC é ácido (2RS)-2-[4-(2-metilpropil) fenil]propanóico (Marques, 2009).

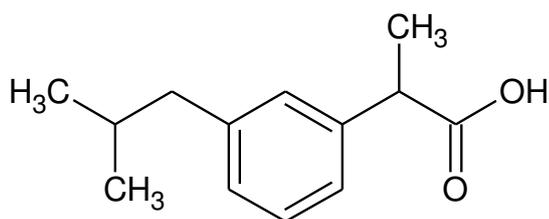


Figura 3 - Estrutura química do fármaco ibuprofeno. Adaptada Peres (2014).

2.4 Bionanocompósitos quitosana/montmorilonita

Embora vários produtos à base de quitosana tenham sido desenvolvidos, as propriedades mecânicas, térmicas, de barreira a gás e a atividade bacteriostática de filmes de quitosana precisam ser melhoradas. Então, modificações químicas, blendas e copolímeros, graftizados ou enxertados, têm sido consideradas alternativas

atraentes para propiciar à quitosana melhorias em suas propriedades. Neste contexto, a síntese de nanocompósitos, com uma nanofase inorgânica dispersa, silicato em camada, vem se tornando uma alternativa para modificar algumas das propriedades da quitosana, incluindo as já citadas anteriormente, bem como a solubilidade e adsorção em meio ácido, atividade antimicrobiana, resistência à inflamabilidade, taxa de biodegradabilidade e bioadesão (Han *et al.*, 2007; Cojocariu, Porfire, *et al.*, 2012).

A associação entre quitosana e argila só é possível devido à natureza hidrofílica e policatiônica em meio ácido da quitosana e pela boa miscibilidade com este tipo de silicato, podendo ser intercalada entre as suas lamelas, por meio de troca catiônica (Breen, 1999; Darder *et al.*, 2003; An e Dultz, 2007; Liu *et al.*, 2007). A quitosana pode formar nanocompósito com a argila, na maior diversidade de formas (Hua *et al.*, 2010). A interação entre quitosana-argila se dá pela troca do íon sódio da argila pelo biopolímero de quitosana. As características da quitosana, como massa molar e grau de desacetilação, podem gerar compostos que possuem diferentes características para promover adsorção de materiais orgânicos (Lertsutthiwong *et al.*, 2012; Peres, 2014).

A quitosana é intercalada via troca catiônica; esse mecanismo envolve interações entre a carga positiva do grupo amina protonada (NH_3^+) da quitosana e os sítios carregados negativamente na estrutura da argila, como sugerido e apresentado na Figura 4 (Dal Pozzo *et al.*, 2000; Darder *et al.*, 2003; 2005; Fan *et al.*, 2007; Han *et al.*, 2007). As fortes interações quitosana-montmorilonita podem resultar na formação de bionanocompósitos, preparados pelo método de intercalação por solução, com diferentes tipos de estruturas/morfologias. Conforme reportado por Wang e colaboradores (2005), para pequenas quantidades de montmorilonita, 2,5% em massa, os bionanocompósitos quitosana/montmorilonita obtidos pelo método de intercalação por solução apresentaram estrutura intercalada e esfoliada e que para quantidades de montmorilonita de 5% e 10% em massa os bionanocompósitos apresentaram morfologia intercalada com ocasionais floculações.

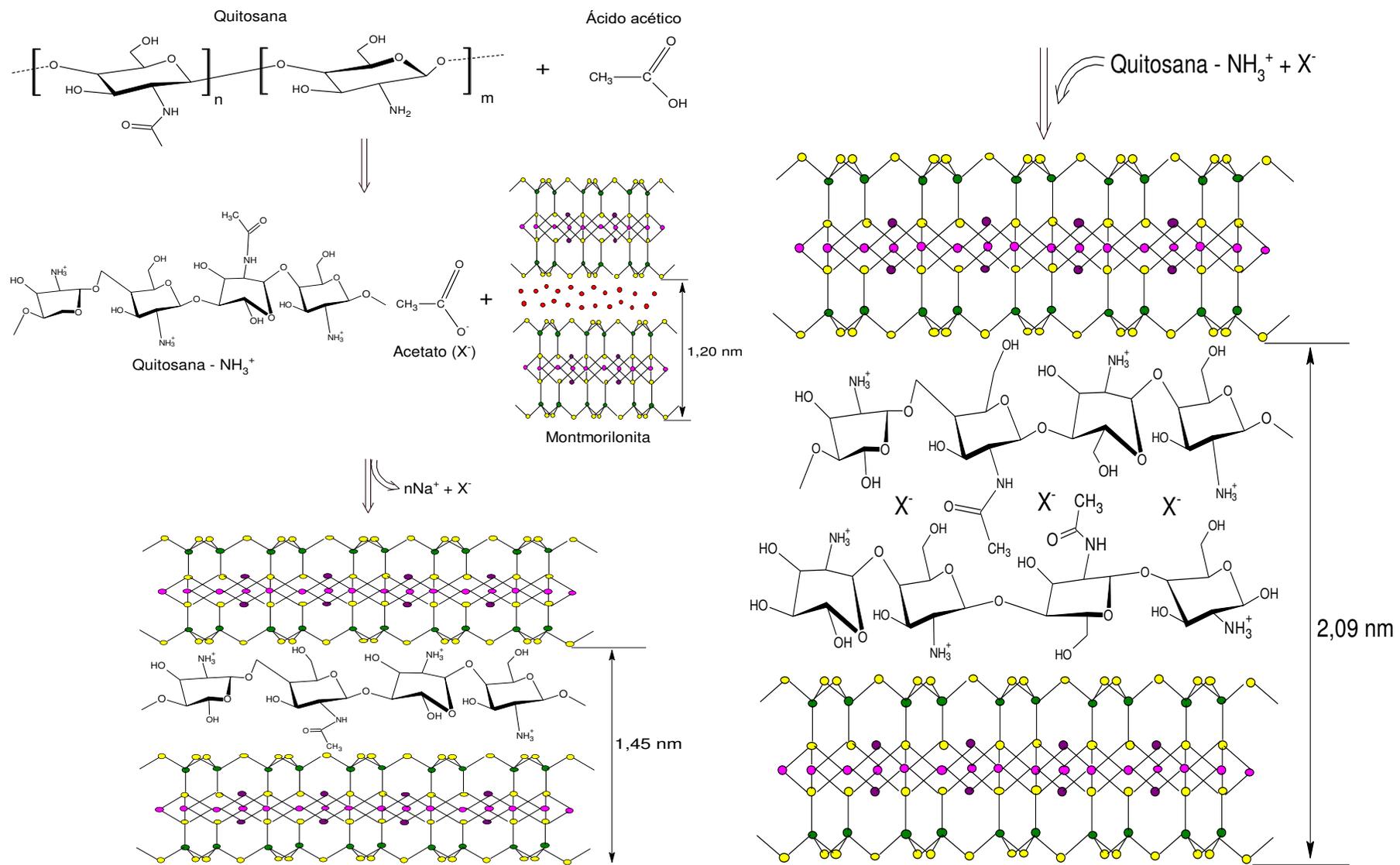


Figura 4 - Intercalação da quitosana em montmorilonita. Adaptada de Darder e colaboradores (2003).

Estudos realizados mostraram que a partir da difratometria de raios X, dois tipos de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita podem ser descritos: um com monocamada e outro com bicamada de quitosana no espaço interlamelar. A intercalação da monocamada de quitosana na montmorilonita deve-se principalmente ao processo de troca catiônica e ao bionanocompósito ser obtido a partir de pequena quantidade de quitosana. A intercalação da bicamada de quitosana em montmorilonita resulta em bionanocompósitos com alta quantidade de quitosana. Esta intercalação é favorecida pela interação eletrostática dos grupos (NH_3^+) da segunda camada com os íons acetato da solução de quitosana tornando-se acessíveis aos sítios para troca aniônica, o valor da distância interplanar basal (d_{001}) para o caso onde uma estrutura bicamada é obtida é em torno de 2,02 nm (Tan *et al.*, 2008).

Em comparação com o polímero puro, os bionanocompósitos quitosana/montmorilonita apresentam boas propriedades mecânicas e reológicas. Estes benefícios aliados à boa capacidade de intercalação oferecida pelas partículas dos minerais de argila têm sido usados para desenvolver novos sistemas de liberação controlada de fármacos, conforme patenteado (Greenblatt *et al.*, 2004; Zhong, 2004; Nagasaki *et al.*, 2005)

2.4.1 Bionanocompósitos como sistemas carreadores de fármacos

Bionanocompósitos são agentes versáteis e promissores para exercer a função de agentes encapsulantes, apropriados, capazes de controlar a liberação de fármacos e sustentar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou de liberar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão alvo. Podem ser modulados para modificar a cinética de liberação de uma substância sem alterar a estrutura química da molécula transportadora (Liu *et al.*, 2008; Rodrigues *et al.*, 2009; Bansode *et al.*, 2010; Kevadiya *et al.*, 2010; Ha e Xanthos, 2011; Perioli *et al.*, 2011).

Nanocompósitos à base de poli (acetato de etileno-co-vinilo) (EVAc) e três diferentes organossilicatos foram desenvolvidos por Cypes e colaboradores (2003), para proporcionar a liberação lenta e controlada do fármaco dexametasona (um agente corticosteróide amplamente utilizado para reduzir doenças inflamatórias). Houve a formação de nanocompósitos de morfologia intercalada e o estudo de liberação de dexametasona revelou que a presença de silicatos reduziu a taxa de

liberação do fármaco em função da fração volumétrica do silicato no compósito, bem como a razão de aspecto das camadas de silicato.

Takahashi e colaboradores (2005) desenvolveram um novo sistema de nanocompósito pela combinação de uma argila com um copolímero em bloco (etileno-glicol) com segmentos de poliamina. Estas nanopartículas foram capazes de liberar, de modo controlado, o pireno (molécula de fármaco de modelo hidrofóbico) durante um período de 20 dias.

Em estudos de libertação *in vitro* com a composição N-isopropilacrilamida-montmorilonita e ácido acrílico; poli (etileno glicol) metil éter acrilato de etilo com bentonita modificada, nanocompósitos apresentaram uma menor concentração de fármaco liberado quando comparados com a composição apenas entre o fármaco e o agente orgânico, ou seja, a intercalação entre o agente orgânico e a montmorilonita está diretamente relacionada às propriedades físicas e de libertação do fármaco (Lee e Fu, 2003; Lee e Chen, 2004; Lee e Jou, 2004)

Pongjanyakul *et al.* (2005a) apresentaram que as propriedades reológicas como a viscosidade e o comportamento de fluxo, de géis de alginato de sódio foram melhoradas pela incorporação de silicato de alumínio e magnésio. A libertação da droga nesses materiais compósitos diminuiu significativamente em comparação aos os géis poliméricos puros, devido à interação argila-polímero. Silicato de alumínio e magnésio também foram aplicados para melhorar as propriedades físicas em drágeas de alginato na sua utilização em compósitos na forma de filmes em material de revestimento de comprimidos e assim modificar a libertação do fármaco (Pongjanyakul *et al.*, 2005b).

É possível encontrar estudos com o fármaco ibuprofeno incorporado a quitosana ou só com a argila. Contudo, são poucos os trabalhos que tratam do uso específico de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita para libertação controlada do fármaco ibuprofeno. Peres (2014) descreveu a preparação de um complexo iônico contendo quitosana e ibuprofeno por meio de uma reação química e preparou um nanocompósito montmorilonita/quitosana contendo o fármaco ibuprofeno. A dissociação do fármaco em meio aquoso foi avaliada em pH 2 e 7, que corresponde aos valores encontrados no estômago e no intestino, respectivamente. Os resultados indicaram que a dissociação do ibuprofeno nos sistemas é dependente do pH e que a presença da argila retarda a dissociação do fármaco na matriz.

Abdeen e Salahuddin (2013) estudaram a intercalação do ibuprofeno em uma montmorilonita sódica, em quitosana e no bionanocompósito quitosana modificada/montmorilonita para a aplicação no transporte e liberação prolongada do fármaco. Os autores confirmaram, por meio da difratometria de raios X, um aumento da distância interplanar basal da montmorilonita correspondente à intercalação da quitosana e do ibuprofeno entre as lamelas da argila. A espectroscopia de UV-Vis foi empregada para monitorar os processos de liberação *in vitro* da droga em meio aquoso, com pH 5,4 e 7,8. Os resultados revelaram que o ibuprofeno foi liberado constantemente nas composições em que foi incorporado, na montmorilonita, na quitosana e no sistema de quitosana modificada com montmorilonita. Os autores observaram também que a sua liberação foi dependente do pH do meio.

Depan e colaboradores (2009) revelaram a potencialidade dos híbridos de quitosana com ácido láctico e montmorilonita sódica em liberação controlada de fármaco e em engenharia de tecidos. Os filmes foram preparados por dois métodos: liofilização e evaporação de solvente. Foi confirmada a formação de nanocompósitos de morfologia intercalada por difratometria de raios X e verificada que os nanohíbridos eram estáveis, independentemente do pH do meio e biocompatíveis conforme dados do perfil de proliferação celular. Por fim, verificaram que devido à incorporação da montmorilonita, a taxa de liberação controlada do fármaco, em solução salina tampão fosfato (pH 7,4), foi favorecida, confirmando que a argila associada à quitosana com ácido láctico foi viável.

2.5 Sistemas de liberação de fármacos

Um fármaco, quando administrado, tem por objetivo atingir concentrações plasmáticas ou níveis de concentrações adequadas nos tecidos, sendo terapeuticamente efetivo e não tóxico, por um período prolongado de tempo (Moura, 2009; Coimbra, 2010). Nos sistemas convencionais de liberação de fármaco, o seu nível é liberado rapidamente após ser administrado, sendo empregado nesses sistemas diluentes solúveis, desintegrantes e/ou outros recursos que favorecem os processos de liberação e dissolução do fármaco (Pezzini *et al.*, 2007; Klauss, 2010). Entretanto, diversas limitações são observadas quando fármacos são administrados de forma convencional, as quais incluem impossibilidade de manter uma concentração

terapêutica do fármaco que permaneça constante no local de ação durante o tratamento; inevitáveis variações das concentrações de fármaco no local de ação e fármacos com tempo de meia-vida curto necessitando de maior frequência de doses para manutenção das concentrações plasmáticas dentro da faixa terapêutica (Collett *et al.*, 2005).

Os sistemas de liberação controlada (SLC) têm como objetivo fornecer um aumento da eficácia terapêutica de um fármaco através da manutenção de níveis da droga dentro da faixa terapêutica, para um local do corpo predeterminado, mantendo-se a concentração, velocidade e tempo apropriados, diminuindo significativamente a toxicidade e reduzindo a necessidade de várias doses, em relação ao sistema convencional; induzindo a uma melhor adesão do paciente ao tratamento (Gennaro, 2004; Collett *et al.*, 2005; Silva, 2012; Allen Jr *et al.*, 2013). Na Figura 5, tem-se a ilustração comparativa de como atua o método convencional e o SLC.

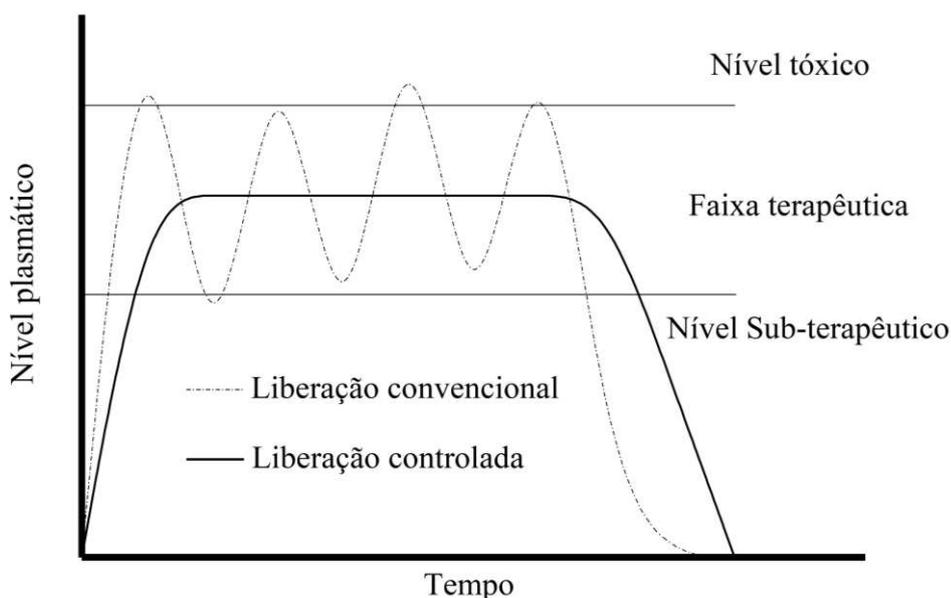


Figura 5 - Representação comparativa de um sistema de liberação convencional e controlada de fármaco (Pereira, 2017).

Os sistemas de liberação controlada oferecem algumas vantagens como maior eficácia terapêutica, com liberação progressiva e controlada do fármaco; diminuição significativa da toxicidade e maior tempo de permanência na circulação; administração segura (sem reações inflamatórias locais) e conveniente (menor número de doses); direcionamento a alvos específicos, sem imobilização significativa

das espécies bioativas e tanto substâncias hidrofílicas quanto lipofílicas podem ser incorporadas (Choudhary e Devi, 2015).

Porém, podem apresentar desvantagens também, a exemplo da probabilidade de ocorrência de liberação rápida do fármaco, a partir de um sistema de liberação prolongada, em função de um defeito no produto; utilização de fármacos que possuem baixo tempo de meia-vida com dificuldade de absorção no trato gastrointestinal; impossibilidade de cessar de imediato a finalidade terapêutica em caso de intolerância ou intoxicação do paciente; risco de acúmulo do fármaco no organismo com baixa velocidade de eliminação (Lyra *et al.*, 2007).

Duas propriedades fundamentais devem ser avaliadas durante o desenvolvimento de um sistema de liberação de fármaco: a carga (quantidade) do fármaco incorporada ao sistema de liberação e a liberação do fármaco. O carregamento do fármaco na matriz de suporte é o processo de incorporação do fármaco dentro da matriz ou cápsula. A liberação do fármaco é o processo inverso pelo qual as moléculas do fármaco são liberadas da fase sólida e tornam-se disponíveis para absorção e ação farmacológica. A quantidade do fármaco incorporada a uma matriz e a liberação do fármaco podem ser avaliadas *in vitro*. Estudos *in vitro* permitem ter um controle de qualidade do sistema de liberação, obter informação sobre a estrutura interna do sistema carreador, a interação fármaco-matriz de suporte e pode ser usado para prever o comportamento *in vivo* (Washington, 1990; Chorny *et al.*, 2002).

A eficiência da retenção do fármaco é outro parâmetro importante e está relacionada com a eficácia do método de preparação para incorporar o fármaco no sistema carreador (transportador). Idealmente, um carregamento elevado do fármaco com um carregamento nominal mínimo é desejado porque isso melhora a eficiência de retenção. Além disso, a quantidade de fármaco aprisionada também determina o desempenho do sistema de liberação do fármaco, uma vez que influencia a taxa e extensão da liberação do fármaco a partir do sistema. Tanto a carga de fármaco quanto a eficácia de encapsulação dependem das propriedades físico-químicas e das interações entre o fármaco, a matriz de suporte e o ambiente (De Villiers *et al.*, 2008).

O fármaco pode ser incorporado na matriz por ligação de hidrogênio, interação iônica, interação dipolo, retenção física (ou encapsulação), precipitação, ligação covalente ou ser adsorvido na superfície. Na maioria dos sistemas de liberação de fármaco, mais de um mecanismo de incorporação está envolvido. Diferentes técnicas

são utilizadas para investigar o mecanismo de carregamento. Estes incluem espectrofotometria no ultravioleta (UV), ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia no infravermelho (FTIR), difratometria de raios X (DRX) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) para avaliar a interação. Espectroscopia de elétrons é empregada para análise química assim como espectroscopia de fotoelétrons de raios-X (XPS) é usada para investigar a química da superfície (De Villiers et al., 2008).

Um fator importante durante a incorporação de fármacos é a interação entre ele e o sistema carreador (matriz de suporte) porque com o aumento desta interação (fármaco-matriz de suporte), tanto o carregamento quanto a eficiência de retenção do fármaco aumentam e a taxa de liberação diminui. Para alta eficiência de retenção, é necessário que o fármaco interaja preferencialmente com a matriz de suporte (polímero, lipídios) em vez de interagir com o meio circundante (Opanasopit *et al.*, 2006).

2.6 Tecnologias e mecanismos de liberação prolongada de fármacos

Para o desenvolvimento de um sistema de liberação prolongada, deve-se inicialmente ter a seleção do tipo de forma farmacêutica (FF) e da tecnologia de modulação da liberação do fármaco que serão empregados. Independente do sistema e do tipo de FF, o uso de excipientes específicos se faz necessário. Esses materiais geralmente são polímeros com características e propriedades especiais, tais como: capacidade de formação de estruturas (matrizes ou membranas) microporosas/semipermeáveis, capacidade de intumescimento (expansão) em contato com a água e capacidade de complexação com fármacos. As tecnologias utilizadas para prolongar a liberação do fármaco são sistemas do tipo: matriciais, reservatórios e bombas osmóticas (Kreuter, 2007; Pezzini *et al.*, 2007; De Villiers *et al.*, 2008; Bizerra e Silva, 2016).

As matrizes são dispersões ou soluções de um fármaco em uma ou mais substâncias capazes de modular a sua liberação, geralmente polímeros de natureza hidrofílica ou inerte. Essas matrizes podem ser elaboradas sob as formas de comprimidos, cápsulas gelatinosas, grânulos, péletes ou minicomprimidos. Nos sistemas matriciais, a liberação do fármaco pode envolver processos de intumescimento do polímero, difusão do fármaco e erosão da matriz. Em alguns casos,

o fármaco pode estar ligado quimicamente à cadeia polimérica e ser liberado pela quebra hidrolítica ou enzimática dessa ligação. Nas matrizes insolúveis ou hidrofóbicas, o fármaco é liberado por difusão, como ilustrado na Figura 6, para uma administração por via oral. Após a administração, a água presente nos fluidos do trato gastrointestinal (TGI) penetra na FF e dissolve o fármaco. Como consequência, são formados canais na estrutura da matriz, através dos quais o fármaco é gradualmente liberado por difusão (Collett e Moreton, 2005; Pezzini *et al.*, 2007; Bizerra e Silva, 2016).

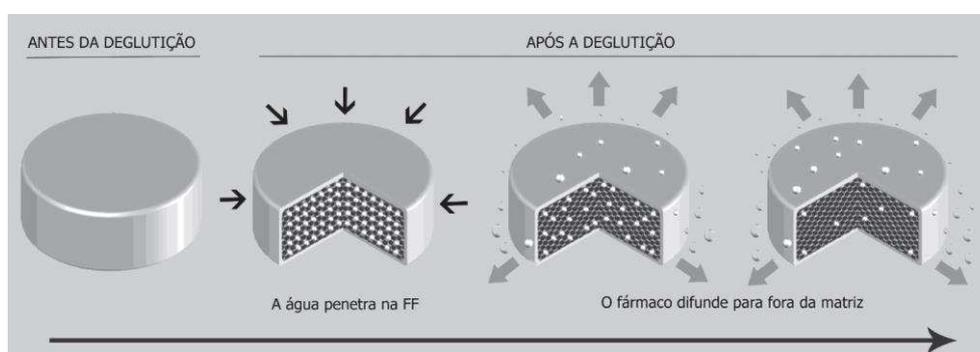


Figura 6 - Liberação do fármaco em matrizes insolúveis hidrofóbicas (Pezzini *et al.*, 2007).

Nas matrizes hidrofílicas, a liberação é regulada pelos processos de intumescimento, difusão e erosão. Quando a FF entra em contato com os fluidos gastrintestinais, o polímero na sua superfície é hidratado e intumescce, formando uma camada gelificada que posteriormente é dissolvida, promovendo a erosão do comprimido. Outras camadas de gel são formadas e dissolvidas sucessivamente na superfície da FF. O fármaco, neste caso é liberado por difusão através dessas camadas gelificadas e/ou erosão da matriz, como representado na Figura 7 (Lopes *et al.*, 2005; Pezzini *et al.*, 2007; Bizerra e Silva, 2016).

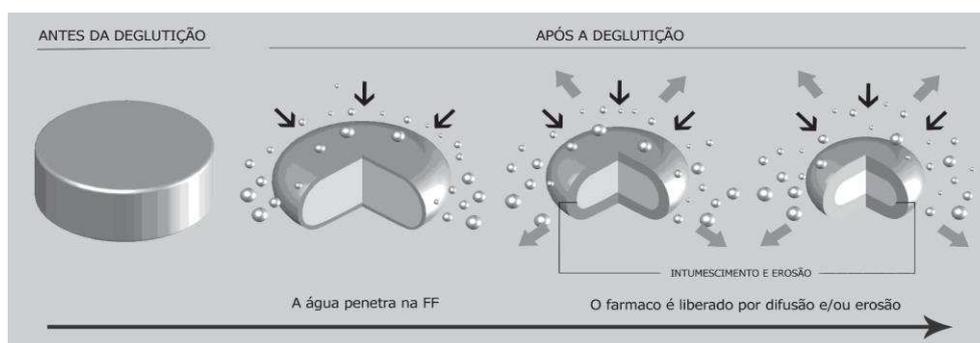


Figura 7 - Liberação do fármaco em matrizes insolúveis hidrofílicas (Pezzini *et al.*, 2007).

Em um sistema reservatório, um núcleo contendo o fármaco é revestido por uma membrana polimérica. O núcleo pode ser um comprimido, como representado na Figura 8, um grânulo, *Pellets* ou um minicomprimido. O fármaco é liberado por difusão através da membrana de revestimento, que pode ser microporosa ou não apresentar poros. Quando uma membrana não-porosa é utilizada, a liberação é governada pela difusão da substância ativa através do polímero e, assim, pode ser modulada pela seleção de um polímero no qual ela apresente a difusividade adequada. No caso de membranas microporosas, a difusão do fármaco no meio que estiver preenchendo os poros determinará o processo de liberação. Outra forma de se obter liberação prolongada mediante o uso de um sistema de reservatório é preparar uma FF que contenha camadas alternadas de ativo e de um polímero hidrossolúvel. O fármaco será liberado gradualmente à medida que cada camada de polímero dissolver, sendo que a velocidade do processo estará condicionada pela velocidade de dissolução do filme polimérico e dependerá da sua espessura e do tipo de polímero empregado (Qiu e Zhang, 2000; Pezzini *et al.*, 2007; Baskar e Sampath Kumar, 2009; Bizerra e Silva, 2016).

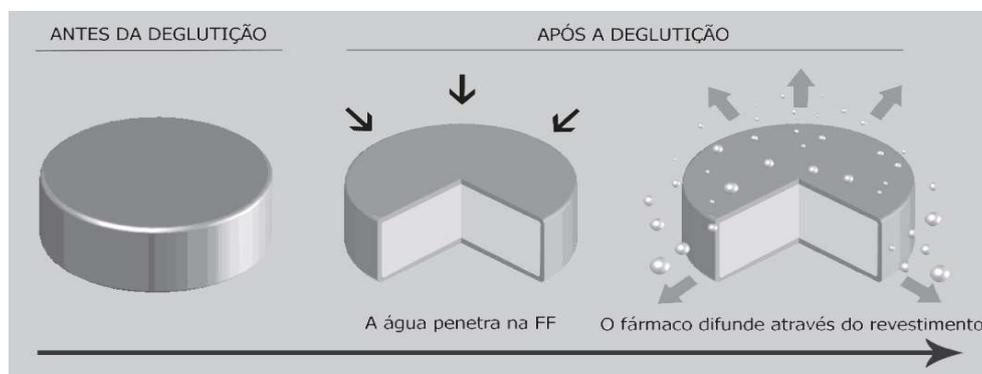


Figura 8 - Liberação do fármaco em sistemas reservatórios (Pezzini *et al.*, 2007).

Bombas osmóticas são sistemas que utilizam pressão osmótica para modular a liberação do fármaco. A FF é constituída por um núcleo (comprimido, cápsula gelatinosa dura ou mole) revestido com uma membrana semipermeável, que possui um orifício feito a laser. O núcleo contém um agente osmótico, que pode ser a substância ativa ou outro material. Após a administração da FF, o solvente penetra no núcleo (atraído pelo agente osmótico), aumentando a pressão interna, o que resulta na liberação do fármaco dissolvido ou disperso, através do orifício na membrana.

Alguns sistemas osmóticos possuem dois compartimentos: um contém a substância ativa e outro um polímero hidrofílico (agente osmótico). Quando o solvente penetra na FF, o polímero é hidratado e intumescce, impulsionando o fármaco junto com o solvente para fora, através do orifício no revestimento (Qiu e Zhang, 2000; Verma *et al.*, 2002; Pezzini *et al.*, 2007; Baskar e Sampath Kumar, 2009; Bizerra e Silva, 2016). Esses sistemas são chamados de “pushpull” e estão representados na Figura 9.

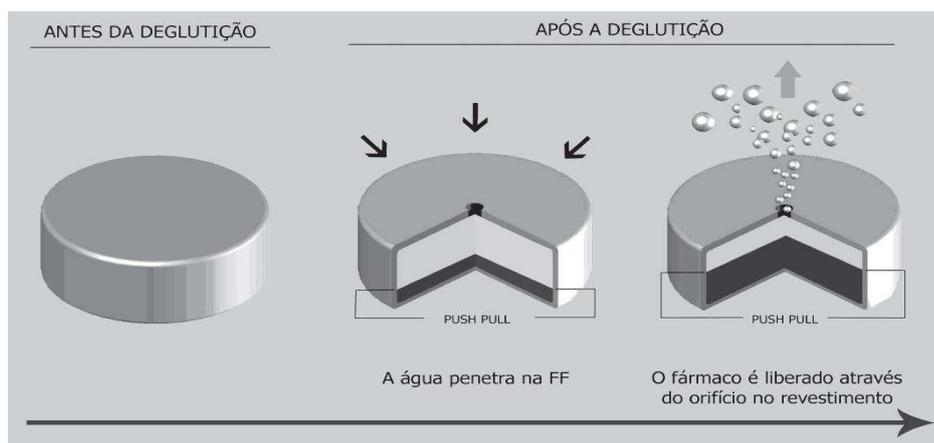


Figura 9 - Liberação do fármaco em sistemas bombas osmóticas (Pezzini *et al.*, 2007).

2.7 Cinética de liberação de fármacos

Os sistemas de liberação controlada de fármacos podem ser delineados para ter uma liberação constante e decrescente o que, necessariamente, não garante uma concentração plasmática constante, mas conseguem fornecer uma liberação sustentada, ou bimodal. Em função do desenvolvimento de inúmeras formas farmacêuticas de liberação controlada a partir de polímeros, foram desenvolvidas expressões matemáticas para descrever o perfil de liberação de um fármaco (mecanismo de liberação) em função da forma física (cilindro, esferas, filmes, gel, etc.) do sistema de liberação, o modo de difusão do fármaco (estático ou dinâmico) e as características da matriz polimérica (porosa ou densa), de modo que os modelos matemáticos são um fator bastante importante no desenvolvimento de dispositivos farmacêuticos de liberação controlada (Berwig, 2006; Lyra *et al.*, 2007).

Os modelos matemáticos trazem inúmeros benefícios práticos, como a possibilidade de simular o efeito dos parâmetros delineados, a redução do número de experimentos necessários, além de facilitarem o desenvolvimento de novos produtos

farmacêuticos. Esses modelos também podem contribuir na descrição de equações de dissolução de fármacos além de explicar a resistência da liberação do fármaco na presença da barreira de gel formada em torno da matriz (Berwig, 2006; Carbinatto, 2010).

Existem atualmente diversos modelos matemáticos aplicados ao controle dos sistemas matriciais de liberação controlada de fármacos, alguns destes estão destacados a seguir (Jain e Jain, 2016).

Cinética de ordem zero: baseia-se na liberação lenta da substância ativa a partir de formas farmacêuticas que não se desagregam.

$$\frac{M_T}{M_\infty} = k_0 t + b \quad (1)$$

onde: M_T , representa a quantidade absoluta de fármaco liberada no tempo t ; M_∞ , a quantidade total de fármaco liberado num tempo infinito, a qual deverá corresponder à quantidade total de fármaco incorporado ao sistema polimérico no $t = 0$; K_0 , é uma constante cinética; b , é a quantidade inicial de fármaco na solução. Muitas vezes, esta quantidade inicial do fármaco resulta de uma liberação imediata (*burst effect*) motivada ou pela liberação do fármaco existente à superfície do sistema matricial ou por alterações que se verificam na estrutura do sistema com conseqüente liberação imediata do fármaco seguido de liberação mais lenta. Este modelo é geralmente utilizado para descrever a liberação por vários tipos de formas farmacêuticas de liberação controlada, como é o caso dos comprimidos matriciais, dos sistemas osmóticos e das formas revestidas (Varelas *et al.*, 1995). De maneira ideal, as preparações destinadas a liberar substâncias ativas de forma prolongada apresentam um perfil de liberação de ordem zero, verificando-se que a velocidade de difusão do fármaco, do interior para o exterior da matriz, é menor que a respectiva velocidade de dissolução, formando uma solução saturada, que permite a cedência constante do fármaco. Esta situação de liberação ideal é muito difícil de obter na prática. A aplicação deste modelo apresenta muitas limitações devido aos poucos fatores de ajuste ao modelo (Lopes *et al.*, 2005).

Modelo de Higuchi: descreve o mecanismo de liberação dos fármacos como um processo de difusão baseado na lei de Fick, estando dependente da raiz quadrada do tempo. Porém, o uso desta relação em sistemas que intumescem pode tornar-se

insuficiente, pois sistemas deste tipo podem sofrer erosão, devendo-se atender ao atributo do relaxamento das cadeias poliméricas para o transporte do fármaco. Assim, a equação de Higuchi apresenta limitações na interpretação dos mecanismos de liberação controlada, mas, é mais realista que o modelo de ordem zero. É um modelo frequentemente utilizado para descrever a velocidade de liberação controlada do fármaco a partir de um sistema matricial (Higuchi, 1961). A equação abaixo representa o modelo de Higuchi e expressa como a fração de massa é liberada:

$$\frac{M_T}{M_\infty} = k_H \sqrt{t} + b \quad (2)$$

onde k_H corresponde à constante de liberação de Higuchi, que reflete as características do desenho da formulação.

Quando o mecanismo não está bem elucidado geralmente utiliza-se a equação semi-empírica proposta por Korsmeyer e colaboradores (1983). Esta equação é utilizada para descrever a liberação do soluto quando o mecanismo que prevalece é uma combinação da difusão do fármaco Caso I (Fickiano) e do transporte Caso II (não-Fickiano, controlado pelo relaxamento das cadeias poliméricas) (Ritger e Peppas, 1987). Neste modelo, a relação entre a velocidade de liberação e o tempo é igual a:

$$\frac{M_T}{M_\infty} = kt^n + b \quad (3)$$

onde: k é a constante cinética, que incorpora características estruturais e geométricas do mecanismo; n é o expoente de liberação que, de acordo com o valor numérico que assume, caracteriza o mecanismo de liberação do fármaco.

Todas essas equações apresentadas levam em consideração que a difusão do solvente é influenciada pelas propriedades físicas da rede polimérica e pela própria interação solvente-polímero, com isso, diversos comportamentos podem ser observados e, correlacionando o coeficiente difusional, e classificados em difusão Fickiana (Caso-I) e difusão não-Fickiana (Caso-II e Transporte Anômalo) (Carbinatto, 2010).

Para as matrizes poliméricas de acordo com os critérios para cinética de liberação de solutos a partir de sistemas intumescíveis, o coeficiente difusional depende da geometria da partícula e fornece informações sobre mecanismo de

liberação (Valgas, 2005; Berwig, 2006; Parize *et al.*, 2012). Os diferentes valores de n para diferentes formas geométricas e os respectivos mecanismos de liberação estão listados na Tabela 1 (Siepmann e Peppas, 2001).

Tabela 1 - Expoente n da Equação de Korsmeyer e mecanismo de liberação de fármaco.

Expoente n			Mecanismo de liberação
Filme fino	Cilindro	Esfera	
$<0,5$	$<0,45$	$<0,43$	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
$>1,0$	$>0,89$	$>0,85$	Transporte caso II

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

A quitosana na forma de pó, fornecida pela Polymar (Fortaleza/CE), com massa molar média de 114 kg/mol, conforme determinada por viscosimetria (Il'ina e Varlamov, 2004) e grau de desacetilação de aproximadamente 92%, de acordo com as informações do fornecedor e determinado pelo método de espectroscopia no infravermelho (Brugnerotto *et al.*, 2001), foi utilizada como matriz na preparação dos bionanocompósitos. A amostra está ilustrada na Figura 10.



Figura 10 - Amostra da quitosana (Q) utilizada na pesquisa.

A argila montmorilonita sódica comercial Cloisite® Na⁺, codificada no trabalho como “CL”, com capacidade de troca de cátions (CTC) 92,6 meq/100g, distância interplanar basal (d_{001}) de 1,17 nm e densidade de 2,86 g/cm³, conforme informações do fornecedor, produzida pela Southem Clay Products (Texas/EUA) e adquirida da Buntech (São Paulo/SP) foi empregada como nanocarga para preparação dos bionanocompósitos, cuja amostra está ilustrada na Figura 11.

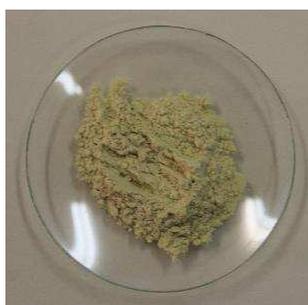


Figura 11 - Amostra da argila montmorilonita (CL) utilizada na pesquisa.

A substância ativa usada foi o Ibuprofeno, codificado como “IBU” - ($C_{13}H_{18}O_2$), produzida e fornecida, na forma de pó, pela Sigma Aldrich® (São Paulo/SP), com grau de pureza de 98%, utilizada como fármaco modelo para estudo da liberação controlada em filmes de quitosana e dos bionanocompósitos quitosana/montmorilonita, cuja amostra está ilustrada na Figura 12.



Figura 12 - Amostra da substância ativa ibuprofeno (IBU) utilizada na pesquisa (a) e da apresentação comercial da mesma (b).

O ácido acético glacial P.A de 99,9% - Casa da Química/Nuclear (Diadema/SP) foi usado como solvente para a quitosana (Figura 13a).

O hidróxido de sódio - Casa da Química/Nuclear (Diadema/SP) foi usado para ajustar o pH da solução de quitosana bem como assegurar a completa neutralização dos filmes do biopolímero e dos bionanocompósitos (Figura 13b).

O álcool etílico 99,8% - Neon Comercial Ltda (Suzano/SP) foi usado como solvente do fármaco Ibuprofeno (Figura 13c).

O ácido clorídrico P.A de 32% - Vetec Química Fina Ltda (Duque de Caxias/RJ) foi usado para ajustar o pH da solução de tampão fosfato – PBS 8,3 mM (Figura 13d).

A substância tampão fosfato - PBS (pH 7,2) de referência P3288 - 1VL, de massa molar de 8,3 mM, produzido e fornecido pela Sigma Aldrich® (São Paulo/SP) na forma de pó foi utilizado como um meio para simular os fluidos corpóreos no estudo quantitativo e de liberação do ibuprofeno *in vitro* pela técnica de espectrofotometria na região do ultravioleta-visível (UV-Vis). Para a produção da solução tampão foi necessário realizar a diluição do tampão fosfato em água destilada (3,8 L), conforme especificado pelo fabricante. Amostra ilustrada na Figura 14.

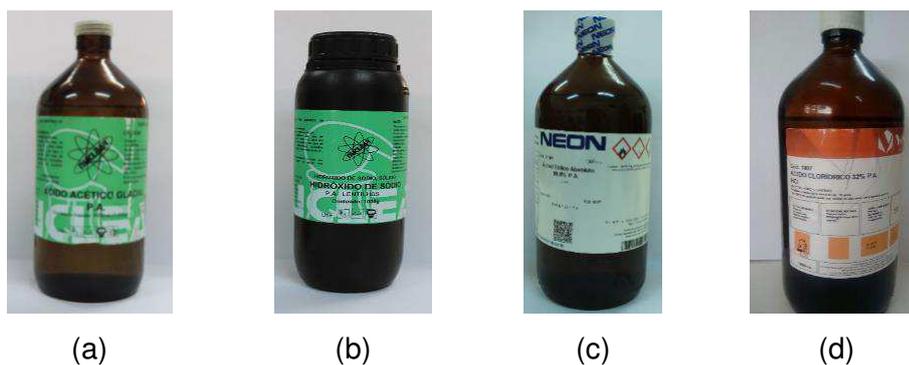


Figura 13 - Imagens da apresentação comercial do ácido acético glacial (a), hidróxido de sódio (b), álcool etílico 99,8% (c) e ácido clorídrico (d) utilizados na pesquisa.

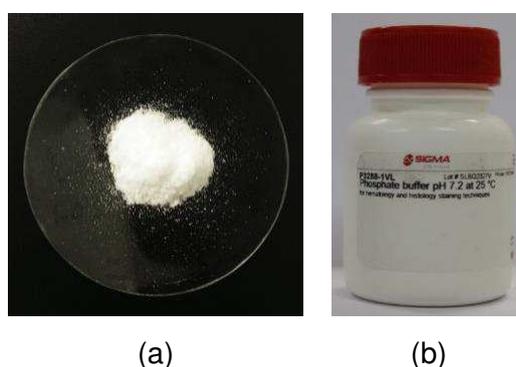


Figura 14 - Amostra da substância tampão fosfato (PBS) utilizada na pesquisa (a) e da apresentação comercial da mesma (b).

3.2 Metodologia

3.2.1 Preparação dos filmes de quitosana

Os filmes de quitosana (Q) foram preparados seguindo o método descrito por Darder *et al.* (2005). Em resumo, uma solução de quitosana foi preparada pela dissolução de 1 g de quitosana em 100 mL de uma solução a 1% (v/v) de ácido acético sob agitação magnética a 45°C por 2 h. Em seguida, a solução polimérica foi filtrada a vácuo para remover o material insolúvel, sendo esse procedimento realizado duas vezes. O filtrado foi vertido em placas de teflon (30 mL/placa) e acondicionado à temperatura ambiente para evaporação do solvente e formação dos filmes. Após a secagem, uma solução de 30 mL de hidróxido de sódio a 1 M foi adicionada aos filmes a fim de assegurar sua completa neutralização durante 30 minutos. Em seguida, os filmes foram imersos em água destilada (volume \approx 1L) por uma hora e depois de trocada a água por mais meia até alcançar o pH neutro (pH \approx 7,0) e secos à

temperatura ambiente. Um fluxograma da etapa de preparação dos filmes de quitosana está apresentado na Figura 15.



Figura 15 - Fluxograma da etapa de preparação do filme de quitosana.

3.2.2 Preparação dos filmes de quitosana/montmorilonita

Os filmes dos bionanocompósitos quitosana/montmorilonita foram preparadas seguindo também o método proposto por Darder *et al.* (2005). Obtida a solução de quitosana (utilizando a metodologia descrita no item 3.2.1) o pH da mesma foi ajustado para 4,9 com adição de uma solução de hidróxido de sódio 1 M sob agitação. O pH ácido é necessário para promover grupos amina protonados (NH₃⁺) na estrutura da quitosana. Dado que a acidez do grupo amina primário (pKa) na estrutura da quitosana é 6,3, um valor final de pH igual a 5 na mistura quitosana/montmorilonita protonará 95% dos grupos amina (Darder *et al.*, 2005).

Nesta etapa foram preparadas dispersões de argila/água destilada na concentração de 1% em misturador mecânico a 50 ± 2°C e 500 rpm por 30 min. Em

seguida, a solução de quitosana foi adicionada às dispersões da argila, visando obter filmes de quitosana/montmorilonita com 50%, 20% e 10% em massa de argila. As misturas quitosana/montmorilonita foram mantidas sob agitação mecânica a velocidade de 1200 rpm na temperatura de $50^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 4 h. Em seguida, as mesmas foram vertidas em placas teflon (30 mL/placa – QCL50, 36 mL/placa – QCL20 e 33 mL/placa – QCL10) e secas à temperatura ambiente até a formação dos filmes. Estes foram submersos em solução de hidróxido de sódio a 1 M por 30 minutos para assegurar a neutralização dos resíduos de ácido; depois imersos em água destilada (volume $\approx 1\text{L}$) por 1 hora e meia, com troca da água neste intervalo até alcançar o pH neutro ($\text{pH} \approx 7,0$) e secos à temperatura ambiente. O fluxograma desta etapa de preparação dos filmes quitosana/montmorilonita está apresentado na Figura 16.

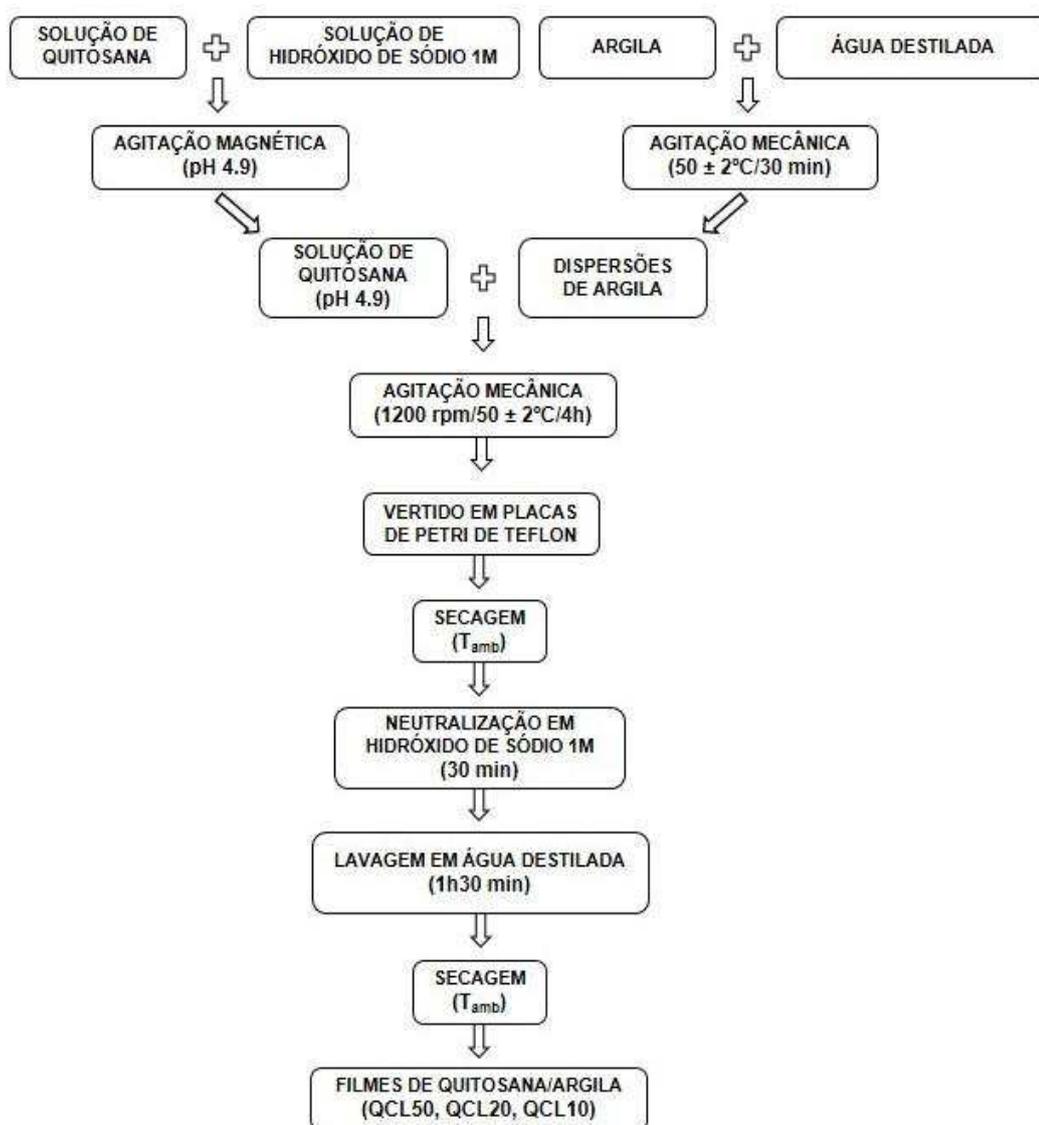


Figura 16 - Fluxograma da etapa de preparação dos filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita.

3.2.3 Preparação dos filmes de quitosana e quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno

A metodologia adotada na preparação dos filmes de quitosana e quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno foi a seguinte: o IBU, a uma concentração de 10% em relação à massa de quitosana foi diluído em 3 mL de álcool etílico 99,8%. Em seguida, adicionado as soluções de quitosana e quitosana/montmorilonita as quais foram mantidas sob agitação magnética por 24 h em temperatura ambiente. Em seguida, vertidas em placas de teflon (30 mL/placa – QCL50IBU, 36 mL/placa – QCL20IBU e 33mL/placa – QCL10IBU) e secas à temperatura ambiente. Estes foram submersos em solução de hidróxido de sódio a 1 M por 30 minutos para assegurar a neutralização dos resíduos de ácido; depois imersos em água destilada (volume \approx 1L) por 1 hora e meia, com troca da água neste intervalo até alcançar o pH neutro ($\text{pH} \approx 7,0$) e secos à temperatura ambiente para a formação dos filmes carregados com ibuprofeno. Na Figura 17, um fluxograma desta etapa de preparação dos filmes quitosana e quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno está apresentado.

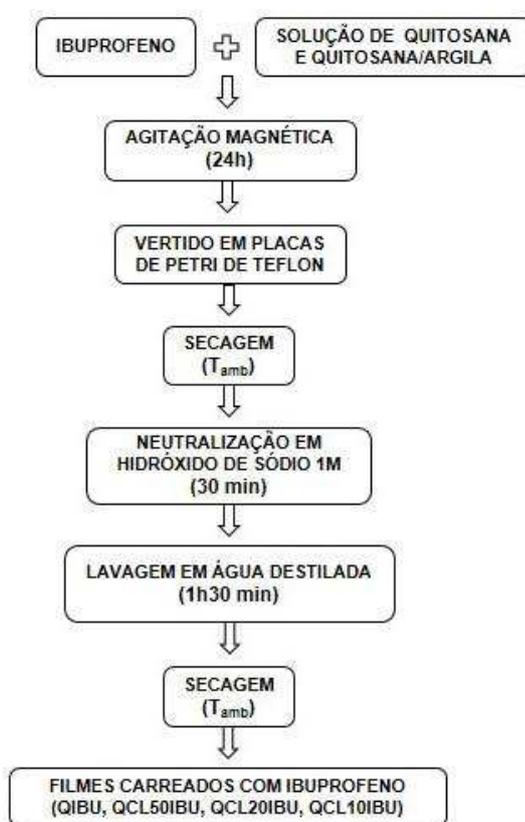


Figura 17 - Fluxograma da etapa de preparação dos filmes quitosana e quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno.

3.2.4 Difractometria de raios X (DRX)

Os padrões de DRX foram obtidos em aparelho XRD-7000 Shimadzu (Figura 18), utilizando radiação $K\alpha$ de cobre ($\lambda = 0,15418$ nm), em um intervalo de 2θ entre 1 e 70° para observar a formação dos bionanocompósitos e analisar a cristalinidade das amostras. Foi empregada tensão de 40 kV, corrente de 30 mA, resolução de $0,02^\circ$ e velocidade de $1^\circ/\text{min}$. Esta análise foi realizada no Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais do Nordeste (CERTBIO/UFCG).



Figura 18 - Aparelho XRD-7000 Shimadzu.

O espaçamento interplanar basal (d_{001}) da argila, dos sistemas quitosana/montmorilonita e dos sistemas quitosana/montmorilonita/fármaco foi determinado por meio da lei de Bragg, conforme Equação 4 (Utracki, 2004):

$$d_{001} = \frac{8,8264273}{2\theta} \quad (4)$$

onde: d_{001} é a reflexão basal do plano (001) do argilomineral na argila em (nm) e θ é o ângulo do pico referente à reflexão basal (001) da montmorilonita em (graus).

A deconvolução, método utilizado para estimar o percentual de cristalinidade dos materiais, foi realizada pelo software OriginPro 8.5 utilizando-se função gaussiana, descrita na Equação 5:

$$y = \frac{A}{w} \sqrt{\frac{4 \ln(2)}{\pi}} \exp \left[-4 \ln(2) \frac{(x-xc)^2}{w^2} \right] \quad (5)$$

onde: x_c = centro; A = área do pico; w = largura a meia altura

Finalizado o ajuste, calculou-se a área abaixo da curva de cada um dos picos deconvoluídos, assim como a área do pico referente à contribuição cristalina. O cálculo do percentual de cristalinidade da amostra foi conduzido com base na seguinte relação de áreas, Equação 6 (Rambo e Ferreira, 2015):

$$C = 100 \frac{\sum i A_{\text{pico cri}}}{\sum i A_{\text{pico cri}} + A_{\text{pico ã cri}}} \% \quad (6)$$

onde: $\sum i A_{\text{pico cri}}$ é a soma das contribuições cristalinas de cada pico e $A_{\text{pico ã cri}}$ é a contribuição não cristalina.

O ajuste dos picos cristalinos e do halo referente à contribuição amorfa de uma amostra semicristalina (Q) está exemplificado na Figura 19. As curvas representam o perfil não cristalino da amostra (azul claro), enquanto que as demais curvas representam os perfis dos picos deconvoluídos a partir do padrão de DRX.

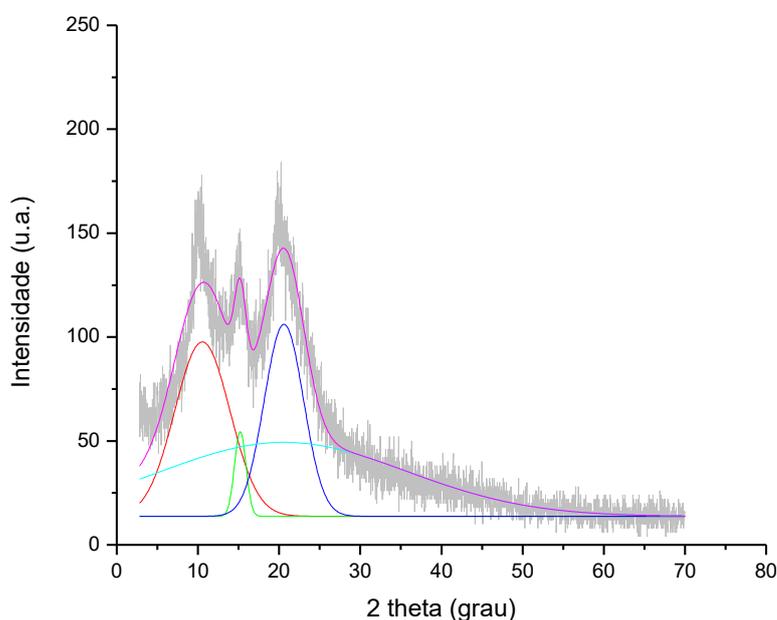


Figura 19 - Deconvolução de picos.

3.2.5 Espectroscopia na região do infravermelho (FTIR)

As análises de FTIR da argila, do ibuprofeno, dos filmes de quitosana e quitosana/montmorilonita sem e com a incorporação do fármaco IBU foram realizadas em um espectrômetro Vertex 70 da Bruker (Figura 20) usando o modo de operação

ATR (reflexão total atenuada), com varredura de 4000 a 400 cm^{-1} e resolução máxima de 4 cm^{-1} , no Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos da UFCG (LabSMaC/UFCG).



Figura 20 - Espectrômetro de FTIR Vertex 70 da Bruker.

3.2.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia dos filmes de quitosana/montmorilonita, quitosana/ibuprofeno e quitosana/montmorilonita/ibuprofeno foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) em microscópio Tescan modelo Vega 3 com tensão de 15kV (Figura 2121) no Laboratório de Materiais e Estruturas Ativas da UFCG (LaMMEA/UFCG). Para isto, as superfícies das amostras foram previamente metalizadas com ouro, a fim de se tornarem condutoras. Esta metalização foi realizada no Laboratório de Caracterização de Materiais (LCM/UFCG).



Figura 21 - Microscópio eletrônico de varredura Tescan modelo Vega 3.

3.2.7 Intumescimento e análise estatística

Este ensaio foi realizado com o intuito de investigar o comportamento dos filmes quando imersos em solução tampão fosfato (pH 7,2), visto que a absorção de um determinado fluido por um sistema para aplicação farmacológica é de fundamental

importância no entendimento da cinética de liberação do fármaco. Para realização deste ensaio, seguiu-se a metodologia da norma ASTM D 570 (1998) com algumas adaptações e baseada em estudo apresentado por Depan e colaboradores (2009).

Foram preparadas amostras em triplicata dos filmes de cada composição sem e com a incorporação do fármaco ibuprofeno e cortados com dimensão de 1 cm², em seguida, pesados em balança analítica, para a obtenção da massa seca (M_{seca}). Para o ensaio de intumescimento, as amostras foram imersas em becker de vidro contendo 50 mL de solução tampão fosfato – PBS (pH 7,2), para simular pH intestinal, à temperatura ambiente, aproximadamente 27 °C. Em diferentes intervalos de tempo pré-estabelecidos (15 e 30 min; 1, 2 e 3 h), os filmes foram retirados da solução, secos rapidamente com papel absorvente, para eliminar o excesso de líquido, e pesados novamente para a obtenção da massa úmida ($M_{úmida}$). Para o cálculo do grau de intumescimento (I%) foi utilizada a Equação 7 (Cavalcanti *et al.*, 2002):

$$I(\%) = \frac{M_{seca} - M_{úmida}}{M_{seca}} * 100 \quad (7)$$

Para a análise estatística desse ensaio, comparações foram feitas entre múltiplos grupos por análise de variância (ANOVA) e a significância do modelo foi verificada com o teste F. As análises, em triplicata, foram calculadas como média de três experimentos independentes e submetidos à análise estatística nos diferentes intervalos de tempo. Nos modelos significativos, as médias foram comparadas com o teste de Tukey, com nível de significância de 95% ($p < 0,05$), utilizando o software Sisvar 5.6.

3.2.8 Espectroscopia na região do ultravioleta (UV-Vis)

O espectrofotômetro UV-Vis da Perkim Elmer modelo Lambda 35 (Figura 22) foi o equipamento usado para os ensaios analíticos de detecção do fármaco ibuprofeno presente nos filmes em estudo. Para isto, foi analisada uma faixa de comprimento de onda entre 300 e 200 nm, empregando-se uma cubeta de quartzo de caminho óptico de 10 mm e volume de 3,5 mL. Esse método de quantificação do fármaco foi empregado devido a sua utilização ser de baixo custo e de vasta aplicação

na rotina laboratorial e simples instrumentação comparada à técnica de cromatografia (Nunes *et al.*, 2015). Estes ensaios foram realizados no Laboratório de Nanocompósitos Poliméricos (NANOPOL/UFCG).



Figura 22 - Espectrofotômetro UV-Vis da Perkim Elmer modelo Lambda 35.

3.2.8.1 Linearidade

A linearidade é a faixa linear de trabalho, ou seja, é a capacidade de uma metodologia analítica demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do analito na amostra, dentro de um intervalo especificado. Recomenda-se que a linearidade seja determinada pela análise de, no mínimo, 5 concentrações diferentes. O coeficiente de correlação é calculado pela regressão linear através do método dos mínimos quadrados. Os dados obtidos devem ter o coeficiente de correlação (R^2) = 0,99, indicando, assim, a relação aceitável entre as concentrações do analito e as respostas analíticas, que devem obedecer a uma variação de 80% a 120% da concentração teórica (Brasil, 2003).

A linearidade foi determinada a partir de uma solução de ibuprofeno utilizando cinco pontos, com concentrações variando de 10 a 30 $\mu\text{g/mL}$ para PBS pH 1,2 e 7,5 a 30 $\mu\text{g/mL}$ para PBS pH 7,2. Todas as análises foram realizadas em triplicata, obtendo-se uma curva de calibração do fármaco ibuprofeno ao qual foi linearizada por regressão linear calculada pelo método dos mínimos quadrados conforme a Equação 8.

$$\text{Abs} = k_1 * C + K_0 \quad (8)$$

onde: *Abs* é a absorbância; *C* é a concentração do ibuprofeno, em $\mu\text{g/mL}$, k_1 é o coeficiente angular da reta e K_0 é o intercepto.

3.2.8.2 Limites de detecção e de quantificação

O limite de detecção (LD) é definido como a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, mas não necessariamente quantificado, através de condições experimentais estabelecidas. Em outras palavras, o limite de detecção se refere a mais baixa concentração de analito que pode ser detectada de forma confiável e distinto de zero (ou a nível de ruído do sistema), mas não necessariamente quantificado na concentração em que um valor medido for maior que a incerteza associada a ele. No que se refere ao limite de quantificação (LQ), este é a menor quantidade do analito em uma amostra que pode ser verificada com precisão e exatidão aceitáveis sob as mesmas condições, conforme resolução da Anvisa (Brasil, 2003). O LD e LQ foram determinados, matematicamente, a partir da curva analítica resultante da média das três curvas analíticas. O cálculo para determinação dos valores correspondentes ao LD e LQ, fundamenta-se no desvio padrão do residual da linha de regressão e sua relação com a inclinação da reta (coeficiente angular) na curva analítica, seguindo as Equações 9 e 10, respectivamente.

$$LD = \frac{\text{Desvio padrão de } b \cdot 3}{IC} \quad (9)$$

$$LQ = \frac{\text{Desvio padrão de } b \cdot 10}{IC} \quad (10)$$

onde: b é o intercepto com o eixo Y da curva analítica média construída com as concentrações decrescentes e, IC é o coeficiente angular da curva analítica obtida pela determinação da linearidade.

3.2.8.3 Análise quantitativa do Ibuprofeno nos filmes

Para a análise do carregamento, eficiência de encapsulamento e liberação *in vitro* do Ibuprofeno nos filmes, estes foram cortados em quatro partes, pesados com precisão (APÊNDICE A), e colocados em Becker de vidro contendo 150 mL de PBS (pH 1,2 e pH 7,2), conforme ilustrado na Figura 23. A análise por quadrantes foi realizada afim de observar a dispersão do fármaco no filme, reprodutibilidade dos

dados, bem como aprimorar a quantificação do IBU usando esse método analítico (UV-Vis)

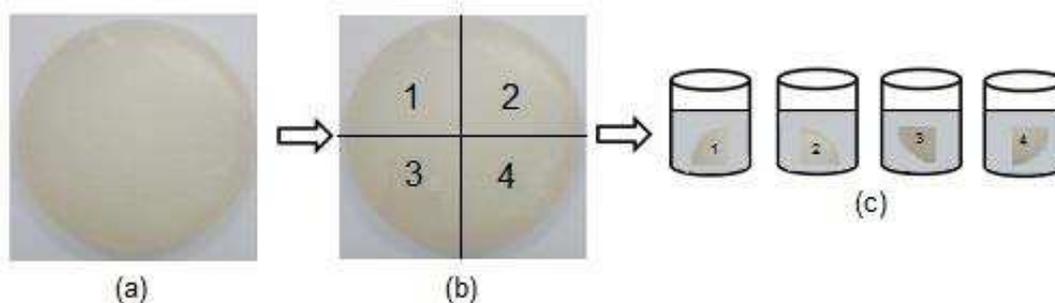


Figura 23 - Amostra do filme carregado com IBU (a); corte no filme com IBU (b) e os filmes cortados imersos em PBS (c).

Para análise do carregamento da droga, eficiência de encapsulamento e liberação *in vitro* do Ibufrofeno nos filmes em meio PBS pH 1,2, foi necessário o uso de membranas de diálise de celulose (MCWO 12.000 - 14.000), produzida e fornecida pela Sigma Aldrich® (São Paulo/SP). Os filmes foram inicialmente dissolvidos em 10 mL de PBS pH 1,2 e logo em seguida transferidos para as membranas. Porém, antes de serem utilizadas, as membranas de diálise foram imersas em água destilada por 2 h para remover quaisquer conservantes, lavadas completamente com água e imersas em PBS pH 1,2 por 1h de acordo com metodologia descrita por Dziadkowiec *et al.* (2017). As membranas foram lacradas com cliques de plástico, e imediatamente imersas em 150 mL do meio de liberação (PBS pH 1,2), em seguida foram submetidas a banho de ultrassom à temperatura de 37°C e em intervalo de tempo fixo (48 min até 100 h), alíquotas de 3 mL foram retiradas para medir a concentração de IBU ($\lambda_{\max} = 222 \text{ nm}$) por Espectroscopia UV-Vis e usando uma cubeta de quartzo, em seguida essa alíquota foi devolvida ao meio liberado. A estimativa da carga percentual do fármaco encapsulado ao sistema e a eficiência de encapsulação foram obtidas usando as Equações 11 e 12 (Ambrogi *et al.*, 2008):

$$\text{droga encapsulada (DE) \%} = \frac{\text{massa da droga no filme (mg)}}{\text{massa do filme (mg)}} * 100 \quad (11)$$

$$\text{eficiência de encapsulamento (EE) \%} = \frac{\text{massa da droga encapsulada}}{\text{massa teórico da droga encapsulada}} * 100 \quad (12)$$

Para a liberação *in vitro* do Ibuprofeno nos filmes em meio PBS pH 7,2 foi adotada a mesma metodologia citada no parágrafo anterior, porém sem o uso das membranas de diálise. Antes de caracterizar quantitativamente a liberação do fármaco, as curvas de calibração do IBU em soluções PBS nos dois pHs foram estabelecidas, onde a concentração da droga foi calculada de acordo com uma curva padrão, e a fração liberada foi obtida pela Equação 13:

$$\text{Fração Liberada (\%)} = \frac{\sum_i^n C_i V_0}{m} * 100 \quad (13)$$

onde: V_0 é o volume da amostra analisada (3 mL), C_i é a concentração (mg/mL) do fármaco liberado no momento do ensaio e m é a massa da amostra contendo o fármaco (mg).

A taxa de liberação foi calculada utilizando a Equação 14, onde $M(\infty)$ é a massa total de IBU que foi liberada durante o ensaio de liberação.

$$\text{Taxa de liberação}_{(t)} = \frac{\text{Massa liberada}_{(t)}}{M_{(\infty)}} \quad (14)$$

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Difratometria de raios X (DRX)

Os difratogramas obtidos pelo ensaio de difratometria de raios X ($2\theta = 1$ a 70°) da montmorilonita (CL), do ibuprofeno (IBU) e dos filmes quitosana/ibuprofeno (QIBU), quitosana (Q) e quitosana/montmorilonita com 50, 20 e 10% em massa de argila sem a incorporação do fármaco (Q9CL50, QCL20 e QCL10) e com a incorporação do ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU) estão apresentados na Figura 24.

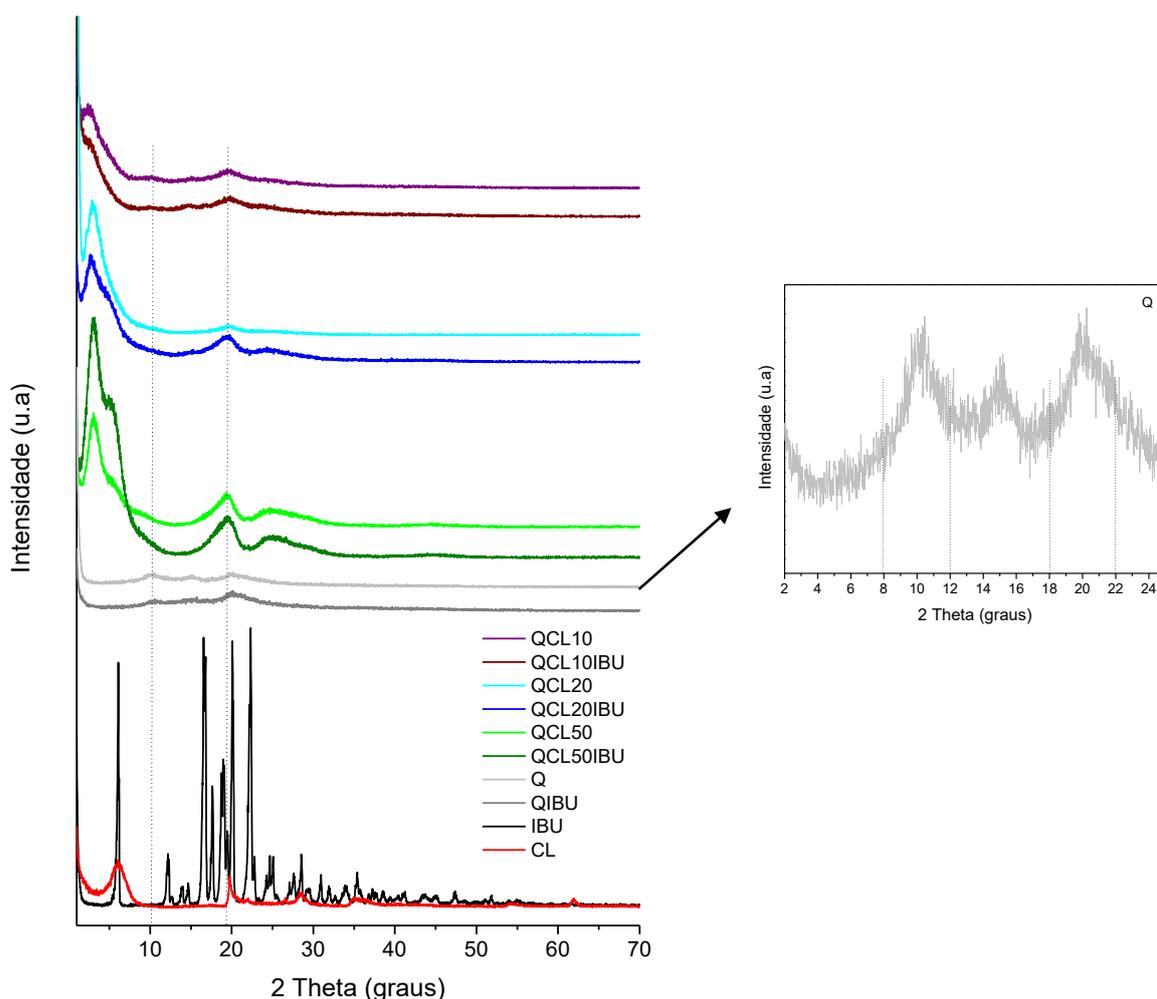


Figura 24 - Difratomogramas da argila montmorilonita (CL), do fármaco (IBU), dos filmes de quitosana/ibuprofeno (QIBU), quitosana (Q), quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/montmorilonita/ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU).

De acordo com a Figura 24, o difratograma da montmorilonita (CL) apresentou um pico de reflexão (001) com 2θ aproximadamente em $6,0^\circ$, correspondendo a uma distância interplanar basal (d_{001}) de 1,47 nm, característico da montmorilonita (De Paiva *et al.*, 2008). No difratograma do filme de quitosana (Q), observou-se uma banda alargada, de baixa intensidade entre $8-12^\circ$ e $18-22^\circ$, como pode-se observar na ampliação na Figura 24, típico de material semicristalino, corroborando com os difratogramas apresentados em outras pesquisas (Baskar e Sampath Kumar, 2009; Lima, 2010; Luo *et al.*, 2011). Conforme descrito por Ogawa e colaboradores (1992), um pico máximo em torno de 10° e 20° estão relacionados às formas cristalinas (1) e (2), respectivamente. As células unitárias dos cristais (1) e (2) apresentam os seguintes parâmetros: $a = 7,76$, $b = 10,91$, $c = 10,30$ α° e $\beta = 90^\circ$ e $a = 4,4$, $b = 10,0$, $c = 10,30$ α e $\beta = 90^\circ$, respectivamente.

O fármaco IBU exibiu reflexão típica em $2\theta = 6,06^\circ$, $16,66^\circ$ e $22,23^\circ$, correspondendo a uma distância interplanar basal (d_{001}) de 1,45, 0,54 e 0,39 nm respectivamente, sendo os mesmo valores encontrado por Zheng *et al.* (2007). No difratograma da amostra QIBU não se observou as reflexões características da quitosana e do fármaco, sugerindo a dispersão do IBU, em nível molecular na matriz de quitosana (Hua *et al.*, 2010).

Todos os sistemas apresentaram intercalação da quitosana e do IBU nas lamelas da argila e a quantidade de argila misturada à quitosana afetou a morfologia dos nanocompósitos obtidos. Para os bionanocompósitos formados, as reflexões em torno de $6,06^\circ$ e 22° (Figura 24) características dos cristais de IBU diminuíram de intensidade à medida que o teor de argila foi menor na mistura Hua *et al.* (2010) e Peres (2004) atribuíram este comportamento à dispersão do fármaco, em nível molecular na matriz de quitosana, ou ainda à intercalação do mesmo entre as camadas da argila e um possível aumento da cristalinidade do material. De acordo com Khan *et al.* (2015) isto pode ser devido a diferenças no tamanho de partículas ou cristalinidade das amostras, logo se indica uma provável obtenção de uma estrutura menos cristalina. Tan *et al.*, 2014. A partir dos difratogramas de raios X exibidos na Figura 24 e por meio do método de deconvolução de picos foram calculados os percentuais de cristalinidade das amostras, como está representado na Tabela 2.

Tabela 2 - Porcentagem de cristalinidade das amostras, obtidas a partir da deconvolução dos picos pelos difratogramas de raios x.

Amostra	Cristalinidade (%)
Q	49,88
IBU	78,91
CL	41,89
QIBU	29,99
QCL50	43,26
QCL50IBU	31,62
QCL20	41,75
QCL20IBU	32,28
QCL10	49,59
QCL10IBU	35,80

Para a quitosana, o ibuprofeno e a montmorilonita, o somatório das áreas das contribuições de cada pico de difração resultou em um percentual cristalino de 49,88%, 78,91% e 41,89%, respectivamente, corroborando com os perfis cristalinos apresentados nos difratogramas da Figura 24. Com a incorporação do fármaco aos sistemas quitosana/montmorilonita com 50, 20 e 10% em massa de argila observou-se uma diminuição da cristalinidade, possivelmente pela dispersão molecular do fármaco ou pelo tipo de morfologia obtida pelos bionanocompósitos, onde conseqüentemente ocasionará diferentes perfis de liberação do fármaco

Para melhor observação de alguns picos de reflexão já discutidos (CL, IBU, Q e QIBU) e explanação da morfologia obtida nos bionanocompósitos sem e com a incorporação do fármaco (QCL50, QCL20, QCL10, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU), fez-se necessário plotar os difratogramas de raios X em baixos ângulos de 2 a 12 graus, como pode ser observado na Figura 25.

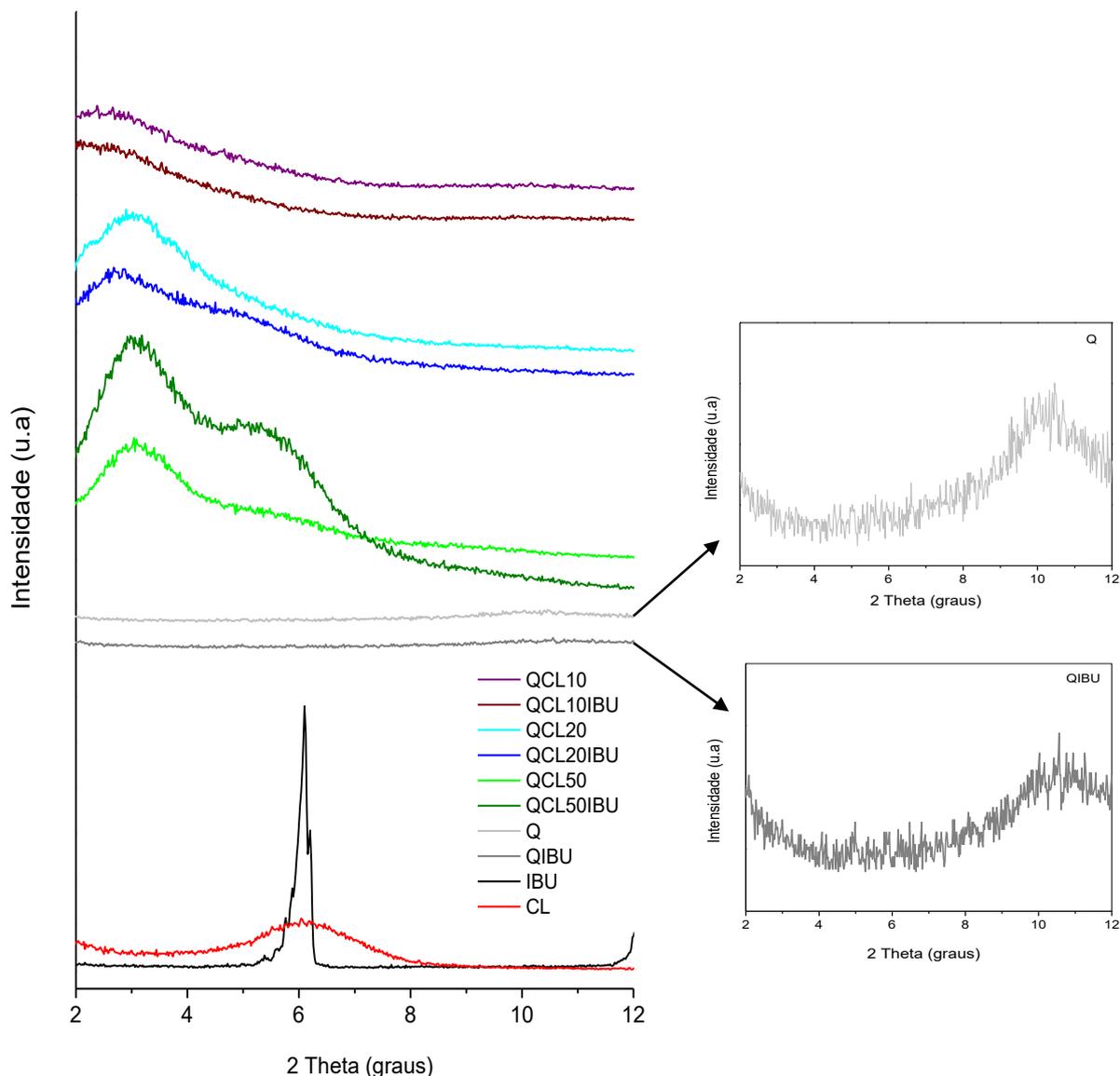


Figura 25 - Ampliação dos difratogramas da argila montmorilonita (CL), do fármaco (IBU), dos filmes de quitosana (Q), quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/montmorilonita/ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU).

De acordo com a Figura 25, os espaçamentos basais das amostras QCL50, QCL20 e QCL10 foram de 2,61 nm ($2\theta = 3,38^\circ$), 2,94 nm ($2\theta = 3,01^\circ$), 2,98 nm ($2\theta = 2,96^\circ$), respectivamente. Considerando a espessura da camada de montmorilonita de 0,96 nm (Utracki, 2004), as distâncias entre as camadas foram de 1,65 nm, 1,98 nm, e 2,02 nm, respectivamente. De acordo com Tan *et al.* (2008), é possível que uma bicamada de moléculas de quitosana tenha sido intercalada entre as camadas da argila montmorilonita, conforme Figura 4, presente na Seção 2.4, pois valores referentes a uma distância interplanar basal (d_{001}) em torno de 2,02 nm indicam que bicamadas de quitosana foram posicionadas entre as camadas da montmorilonita.

Esta intercalação foi possivelmente favorecida pela interação eletrostática dos grupos (-NH₃⁺), da segunda camada, com os íons acetato da solução de quitosana, que possibilitou o acesso aos sítios para troca aniônica (Tan *et al.*, 2008; Choi *et al.*, 2016).

Para os sistemas QCL50, QCL20 e QCL10 contendo IBU (QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU), houve o desaparecimento do pico correspondente à distância interplanar basal para o sistema QCL10IBU, sugerindo uma morfologia do tipo parcialmente esfoliada (Braga *et al.*, 2012). Para o sistema QCL20IBU, foi apresentado um deslocamento do pico da argila para valores menores de 2θ ($2\theta = 2,65^\circ$), resultando em um aumento da distância interlamelar ($d_{001} = 3,31$ nm) sugerindo uma morfologia intercalada desordenada tendendo à esfoliação (Braga *et al.*, 2012). No sistema QCL50IBU houve o surgimento de um pico em torno de $2\theta = 2,76^\circ$ ($d_{001} = 3,20$ nm), valor menor do que o apresentado no sistema sem a incorporação do fármaco, indicando a formação de um bionanocompósito de morfologia intercalada ordenada (Braga *et al.*, 2012). De maneira geral, a obtenção de bionanocompósitos com uma estrutura de menor cristalinidade sugere uma possível dispersão a nível molecular do ibuprofeno na quitosana e na argila. De acordo com Song *et al.* (2014), isto é benéfico para a difusão de moléculas do fármaco através da matriz polimérica, o que pode levar a uma liberação controlada do fármaco encapsulado.

4.2 Espectroscopia no infravermelho (FTIR)

Os espectros no infravermelho dos filmes de quitosana (Q), quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/ibuprofeno (QIBU), quitosana/montmorilonita/ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU) estão apresentados nas Figuras 26a e 26b, respectivamente.

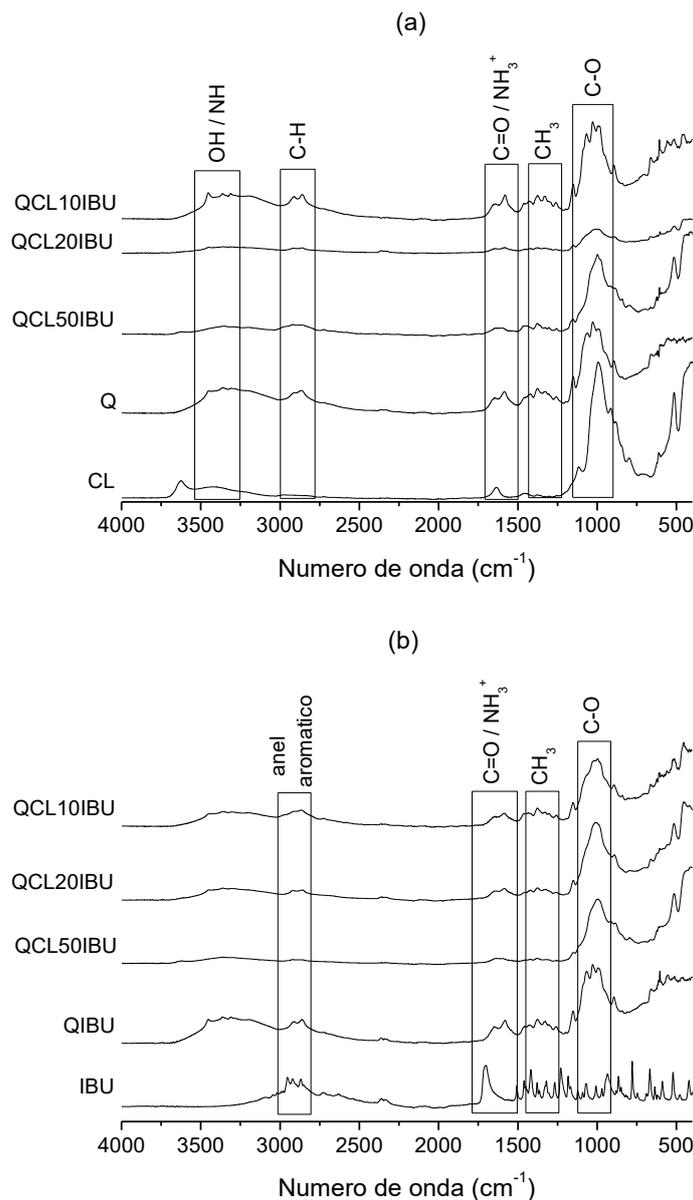


Figura 26 - Espectros na região do infravermelho dos filmes de quitosana e quitosana/montmorilonita sem a incorporação do IBU (a) e com a incorporação do IBU (b).

Para a amostra de montmorilonita (CL), observaram-se as bandas características do silicato; uma banda próxima a 3630 cm^{-1} , atribuída às vibrações de estiramento estrutural hidroxílico. Em aproximadamente 3461 cm^{-1} , verificaram-se vibrações de estiramento do grupo OH referente à água adsorvida. Em 1638 cm^{-1} , observou-se uma deformação vibracional do grupamento H-O-H e uma banda a 1034 cm^{-1} atribuída às vibrações de estiramento do grupo Si-O-Si (Braga *et al.*, 2012).

No espectro do filme da quitosana (Q), pôde-se observar as principais bandas características desse polímero: a região localizada entre 3460 cm^{-1} a 3280 cm^{-1}

corresponde às vibrações de estiramento dos grupos OH e NH. As bandas em 2914 cm^{-1} e 2817 cm^{-1} foram atribuídas, respectivamente, ao estiramento axial assimétrico e simétrico da ligação C-H dos grupos $-\text{CH}_2$ e $-\text{CH}_3$, (Di Martino *et al.*, 2017). A banda em 1630 cm^{-1} corresponde ao modo de vibração por estiramento da ligação C=O da amida secundária, e a banda em 1583 cm^{-1} foi atribuída à deformação da ligação $-\text{NH}$ da amina (Marchessault *et al.*, 2006). A presença dessas duas bandas (C=O e N-H), bem como a faixa compreendida entre 1420 e 1270 cm^{-1} , foi característica da deformação angular simétrica do grupo $-\text{CH}_3$, que em conjunto, indicou a presença de grupos acetamidas, já que a quitosana não é totalmente desacetilada (Kolhe e Kannan, 2003; Osman e Arof, 2003; Sionkowska *et al.*, 2004; Torres *et al.*, 2005; Abdeen e Salahuddin, 2013). As bandas na faixa de 1135 cm^{-1} a 1026 cm^{-1} foram atribuídas às vibrações do grupo C-O no anel COH, COC e CH_2OH , e em 891 cm^{-1} , corresponde às vibrações da estrutura sacarídea da quitosana (Mincheva *et al.*, 2004; Yuan *et al.*, 2010; Di Martino *et al.*, 2017).

Ao analisar os filmes de quitosana/montmorilonita, verificou-se que a banda vibracional em 1580 cm^{-1} , correspondente à deformação vibracional do grupo amina protonado ($-\text{NH}_3^+$) deslocou para baixos números de onda em função da quantidade de argila intercalada. Segundo alguns autores, isso indica uma possível interação eletrostática entre os grupos protonados presente na estrutura da quitosana e os sítios de carga negativa presente na estrutura da montmorilonita (Darder *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2012).

No espectro do ibuprofeno (IBU), observou-se uma banda característica em aproximadamente 1700 cm^{-1} associada ao estiramento do grupo C=O; as bandas aproximadamente em 3000 cm^{-1} e entre 1500 cm^{-1} e 700 cm^{-1} foram relacionadas ao anel aromático presente na estrutura química do fármaco, corroborando aos resultados apresentados por Peres (2014) e Abdeen e Salahuddin (2013). A absorção em 2956 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento do grupo O-H; a banda característica em 1400 cm^{-1} correspondente ao estiramento C=C (aromática), em 1296 cm^{-1} , devido às vibrações do grupamento CH_3 , e em 774 cm^{-1} , foi associada ao estiramento C-H (aromática) (Sogias *et al.*, 2012).

Com a incorporação do ibuprofeno nos filmes de quitosana (QIBU) e quitosana/montmorilonita (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU), verificou-se a manutenção de algumas bandas características dos sistemas comparando-as com os sem a incorporação do IBU, como as apontadas na Figura 26b, porém nem todas as

bandas características pertencentes aos filmes de quitosana/montmorilonita aparecem nestes espectros; várias novas bandas de absorção, apesar de discretas, em 2400 cm^{-1} e deslocamentos para baixos números de onda, foram observados. Pode-se ser uma indicação que o ibuprofeno interage fortemente entre as camadas da montmorilonita (Abdeen e Salahuddin, 2013).

4.3 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A morfologia das superfícies dos filmes de quitosana (Q) e quitosana/montmorilonita com 50, 20 e 10% em massa de argila (QCL50, QCL20, QCL10) foi avaliada por microscopia eletrônica de varredura (MEV) em duas ampliações (3000x e 6000x). As fotomicrografias obtidas estão apresentadas na Figura 27.

O filme de quitosana (Q) apresentou, uma superfície uniforme, lisa e plana, sem a presença de poros visíveis, caracterizando o filme como denso (Marreco *et al.*, 2004). As micrografias dos filmes de quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20 e QCL10) apresentaram a presença de pequenos aglomerados, porém bem distribuídos. De acordo com estudos realizados por Wang e colaboradores (2005), a formação de aglomerados em sistemas quitosana/montmorilonita é resultado das interações aresta-aresta (*edge-edge*) dos grupos hidroxílicos presentes nas camadas octaédricas da montmorilonita.

Os filmes quitosana/montmorilonita carregados com ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU) apresentaram uma boa interação entre os componentes, corroborando com os espectros obtidos no FTIR, com a formação de filmes compactos e com boa dispersão superficial, porém ainda foi possível verificar em alguns sistemas a presença de alguns aglomerados que pode ser atribuída ao agrupamento de partículas de argila ou dos cristais de ibuprofeno devido à sua fraca solubilidade em meio ácido (Han *et al.*, 2010; Sogias *et al.*, 2012).

Com relação as fotomicrografias dos filmes após serem submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*, pode-se observar a presença de vazios que podem ser atribuídos a liberação do fármaco nos sistemas estudados. Diante da morfologia, bem como a cristalinidade nos filmes obtidos pelos difratogramas do DRX, pode-se corroborar esses resultados com a presença de vazios bem significativos nos sistemas QCL20 e QCL10, que vai estar diretamente relacionado a modulação da liberação do fármaco.

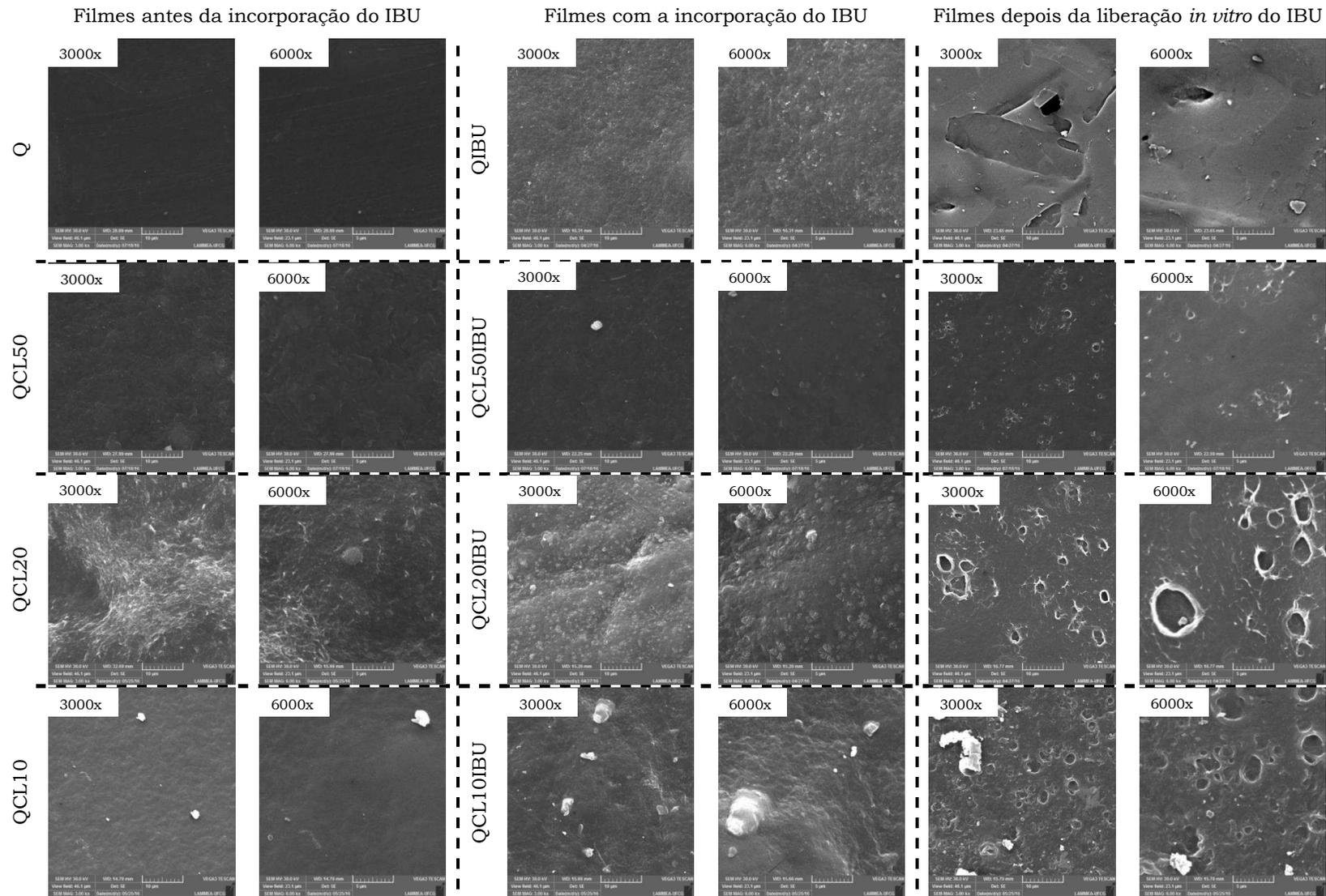


Figura 27 - Fotomicrografias dos filmes: antes da incorporação do IBU (Q, QCL50, QCL20 e QCL10); com a incorporação do IBU e depois do ensaio *in vitro* (QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU).

4.4 Intumescimento

Os dados de intumescimento nos filmes de quitosana (Q), quitosana/IBU (QIBU), quitosana/montmorilonita com 50, 20 e 10% em massa de argila (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/montmorilonita com a incorporação do fármaco (QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU) estão apresentados na Figura 28 e os dados estatísticos estão presentes na Tabela 3. Este ensaio foi realizado apenas em pH 7,2, visto que em pH 1,2 não seria possível, pela solubilização da quitosana, inviabilizando a metodologia adotada para realização do mesmo.

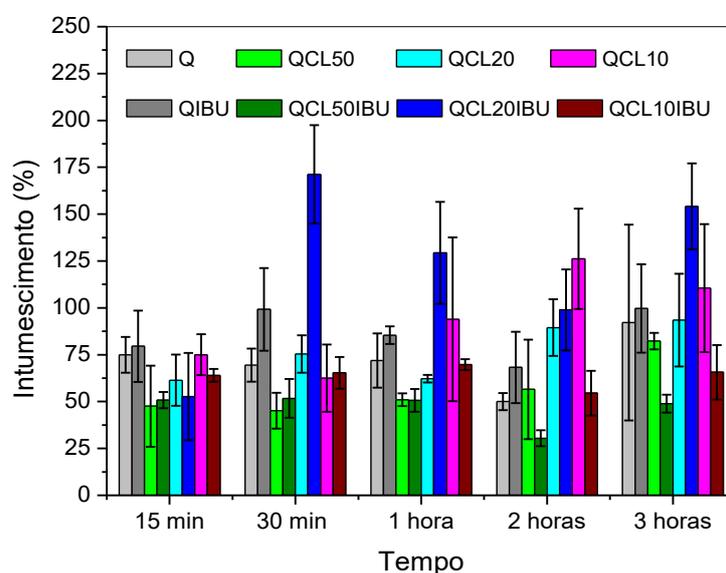


Figura 28 - Grau de intumescimento dos filmes de quitosana (Q), quitosana/IBU (QIBU), quitosana/montmorilonita (QCL50, QCL20, QCL10) e quitosana/montmorilonita/ibuprofeno (QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU) em PBS pH 7,2.

De acordo com o gráfico (Figura 28), não foi possível observar uma mudança significativa entre o intumescimento das amostras com 10 e 50% em massa de argila, corroborando com os resultados apresentados por Vieira e colaboradores (2013), porém um destaque pode ser atribuído ao sistema QCL20IBU, que apresentou uma maior porcentagem de intumescimento em relação aos outros após 30 minutos de ensaio.

Analisando o resultado de intumescimento da quitosana, que embora seja hidrofílica, ela não absorveu muito PBS pH 7,2. Segundo Depan *et al.* (2006), a presença dos grupos -OH e -NH, provavelmente causam fortes ligações

intermoleculares e intramoleculares de hidrogênio impedindo a infiltração e difusão de fluidos. A quitosana tem a facilidade de absorção devido a presença dos grupos hidrofílicos em sua estrutura (grupos hidroxilas e aminas), porém a sua interação com outros grupos químicos de diferentes eletronegatividades, restringe a mobilidade das cadeias de quitosana, diminuindo essa capacidade (Kamel *et al.*, 2017).

De acordo com Ma e colaboradores (2017), um fluido, por exemplo a água, é absorvida em filmes/membranas por dois processos: através da ligação ao próprio material ou pela permanência no espaço vazio presente no filme, conforme a presença dos vazios. Estes resultados estiveram de acordo com os dados de DRX e MEV, pois a morfologia e a cristalinidade dos bionanocompósitos afetou diretamente a difusão das moléculas de água. O maior valor de cristalinidade obtido pelo sistema QCL10IBU (38,35%), por exemplo, pode sugerir uma menor difusão do fármaco, segundo Mignomi (2008), as argilas aumentam as propriedades de barreira dos nanocompósitos criando um “caminho tortuoso” que retardam o processo de difusão das moléculas de água pela matriz polimérica.

Tabela 3 - Dados estatísticos para o intumescimento dos filmes.

Amostra	Intumescimento (%)				
	t = 15 min	t = 30 min	t = 1 hora	t = 2 horas	t = 3 horas
Q	75 A	70 A	72 AB	50 AB	92 AB
QIBU	79 A	99 AB	85 AB	68 AB	100 AB
QCL50	47 A	45 A	51 A	56 AB	82 A
QCL50IBU	51 A	52 A	50 A	30 A	49 A
QCL20	61 A	75 A	62 AB	89 BC	93 AB
QCL20IBU	52 A	171 B	129 B	99 BC	154 B
QCL10	75 A	62 A	94 AB	126 C	110 AB
QCL10IBU	64 A	65 A	69 AB	54 AB	47 A

De acordo com os dados estatísticos (Tabela 3), verificou-se que no tempo inicial do ensaio de intumescimento (t=15 mim) não houve nenhuma influência significativa

das variáveis (argila e fármaco), no segundo tempo analisado ($t=30$ min), o filme QCL20IBU apresentou maior absorção de PBS e no quarto tempo estudado ($t=2$ horas), as amostras QCL20, QCL20IBU e QCL10 apresentaram um maior intumescimento que as demais amostras. Sugere-se que o sistema QCL20IBU seja um forte candidato no processo de liberação do fármaco por intumescimento, já que as matrizes hidrofílicas, por exemplo, absorvem os fluidos, liberando o fármaco da superfície da matriz polimérica e, conseqüentemente, sofrem intumescimento/relaxamento das cadeias poliméricas, formando uma camada gelatinosa de polímero (estado maleável). À medida que a solução tampão fosfato – PBS, hidrata o núcleo seco, a camada exterior gelificada pode sofrer erosão por solubilização parcial ou total do polímero (erosão física). A penetração de determinado fluido faz com que as cadeias do polímero se afastem, promovendo a difusão do fármaco (Lopes *et al.*, 2005; Masood, 2007).

4.5 Linearidade

Para avaliar a linearidade, foi analisada a solução de ibuprofeno utilizando cinco pontos, com concentrações variando de 10 a 30 $\mu\text{g/mL}$ para PBS pH 1,2 e concentrações de 7,5 a 30 $\mu\text{g/mL}$ para PBS pH 7,2. Curvas de origem linear foram obtidas, de acordo o observado na Figura 29. O coeficiente de correlação (R^2) foi de 0,9973 (PBS pH 1,2) e 0,9994 (PBS pH 7,2), significando que 99,73 e 99,94 % da variação total em torno da média foi explicada pela regressão linear. Logo, as soluções preparadas, dentro do intervalo especificado, apresentaram leituras de absorção diretamente proporcionais à concentração, corroborando com critério descrito na RE 899/2003 Anvisa (Brasil, 2003), que determina um coeficiente de correlação mínimo de $R^2 = 0,99$ do analito, confirmando a linearidade do método e obtendo as curvas de calibração e equação da reta para os meios estudados (PBS pH 1,2 e pH 7,2).

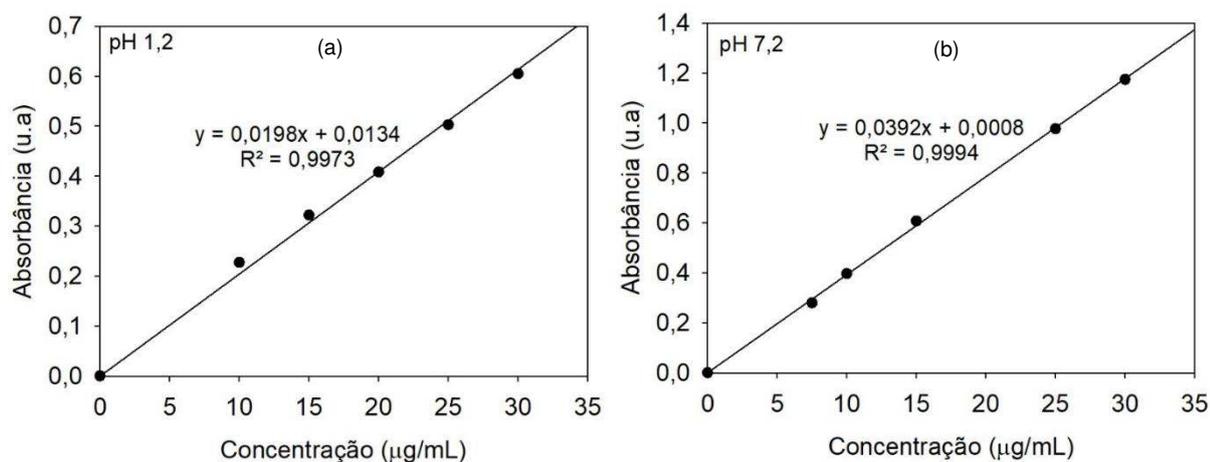


Figura 29 - Curva de calibração do IBU em PBS pH 1,2 (a) e pH 7,2 (b) no $\lambda_{\max} = 222$ nm.

4.5.1 Limites de detecção e de quantificação

Os limites de detecção e quantificação estão apresentados na Tabela 4, e serviram para determinar o início da faixa útil da curva de calibração, ou seja, o início da faixa onde as medidas quantitativas podem ser realizadas. Todas as medições de liberação *in vitro* apresentaram valores acima do LQ e dentro da faixa de linearidade das curvas de calibração, evidenciando que as medições ocorreram dentro das faixas úteis das curvas de calibração.

Tabela 4 - Limites de detecção e de quantificação das curvas de calibração de IBU em pH 1,2 e 7,2.

Limites	pH 1,2	pH 7,2
LD ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0,167	0,029
LQ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0,556	0,096

4.6 Análise quantitativa do ibuprofeno nos filmes

De acordo com os resultados (Tabela 5), a droga encapsulada (DE) nos filmes variou entre 4,11 a 7,30% e a eficiência de encapsulamento (EE) variou aproximadamente entre 53 e 87% para os filmes carregados com o fármaco, corroborando com os resultados apresentados por Lamprachet e colaboradores (2004) e Dziadkowiec e colaboradores (2017), que utilizaram ibuprofeno encapsulado

em nanocápsulas lipídicas e em bionanocompósitos de montmorilonita com goma guar, respectivamente, e apresentaram uma faixa de eficiência de encapsulamento entre 16 a 90%. A memória de cálculo destes valores estão apresentados no APÊNDICE B. Observou-se também que a menor eficiência de encapsulamento foi apresentada pelo sistema QIBU, indicando que a incorporação da argila aos sistemas favorece a encapsulação do fármaco. A presença da argila nos filmes aumentou significativamente a eficiência de encapsulação do IBU, principalmente nas com 50 e 10% em massa de argila. Segundo Azhar e Olad (2014), a preparação de nanocompósitos deste tipo (fármaco+argila) pode expandir o espaço interlamelar, levando à maior intercalação do fármaco ao sistema. Para o sistema QCL20IBU, a eficiência de encapsulamento foi bem menor, comparado aos demais, porém no MEV, observamos a presença de mais vazios, como se o IBU tivesse saído quase que em sua totalidade no filme, fato provavelmente associado a natureza do ensaio, já que este foi realizado apenas na superfície dos filmes obtidos.

Tabela 5 - Dados da droga encapsulada (DE) e eficiência de encapsulamento (EE) dos filmes carregados com ibuprofeno.

Amostras	DE (%)	EE (%)
QIBU	4,93	53,50
QCL50IBU	4,11	86,32
QCL20IBU	4,50	58,58
QCL10IBU	7,30	87,60

4.7 Perfil de liberação *in vitro* do ibuprofeno

A liberação *in vitro* do fármaco incorporado aos filmes (QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU) foi analisada por quadrantes, codificadas com “Q1, Q2, Q3 e Q4”. As curvas de absorvância, concentração e massa obtidas a partir dos dados do ensaio estão ilustradas no APÊNDICE C. As Figuras 30 e 31 apresentam a fração liberada do IBU (%) no decorrer do tempo em PBS pH 1,2 e 7,2, respectivamente.

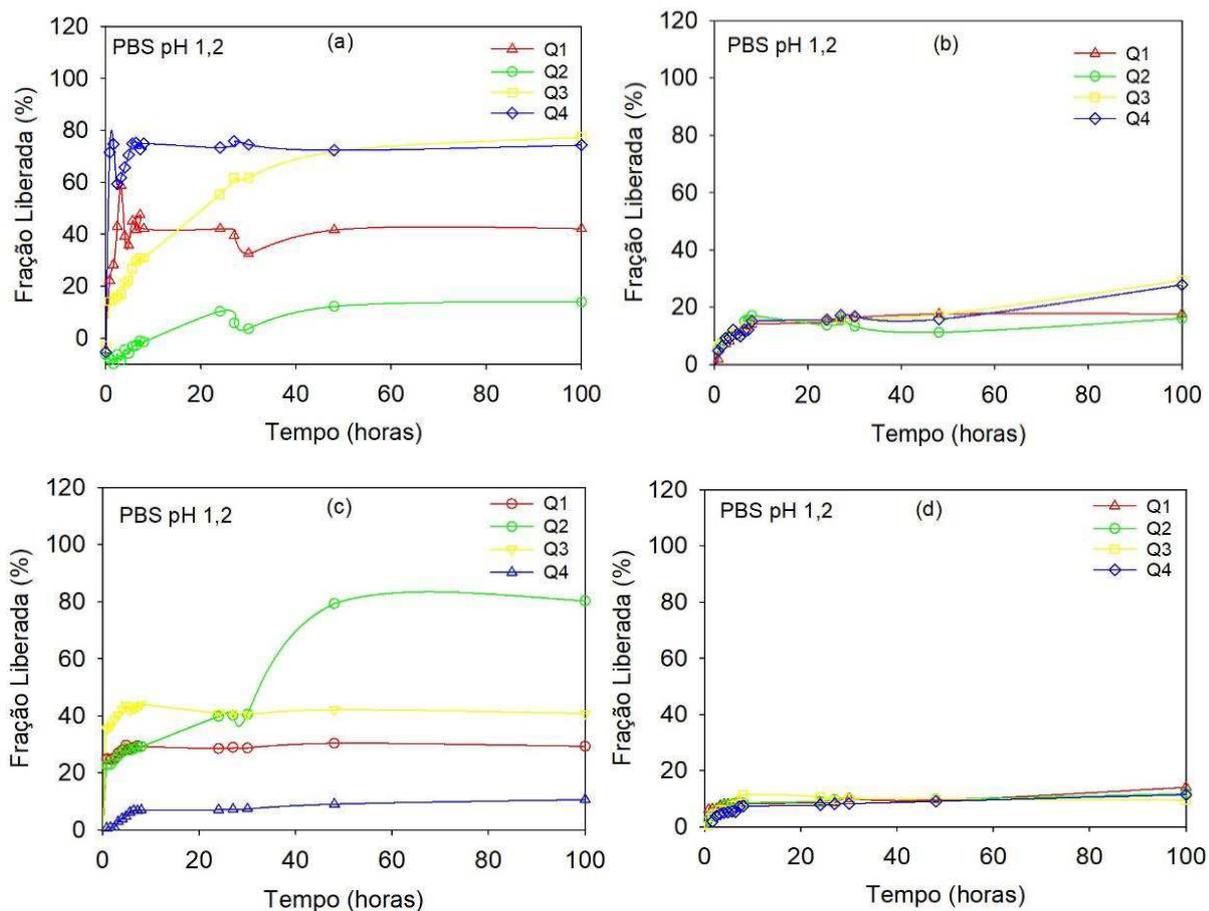


Figura 30 - Perfil da fração liberada versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 1,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.

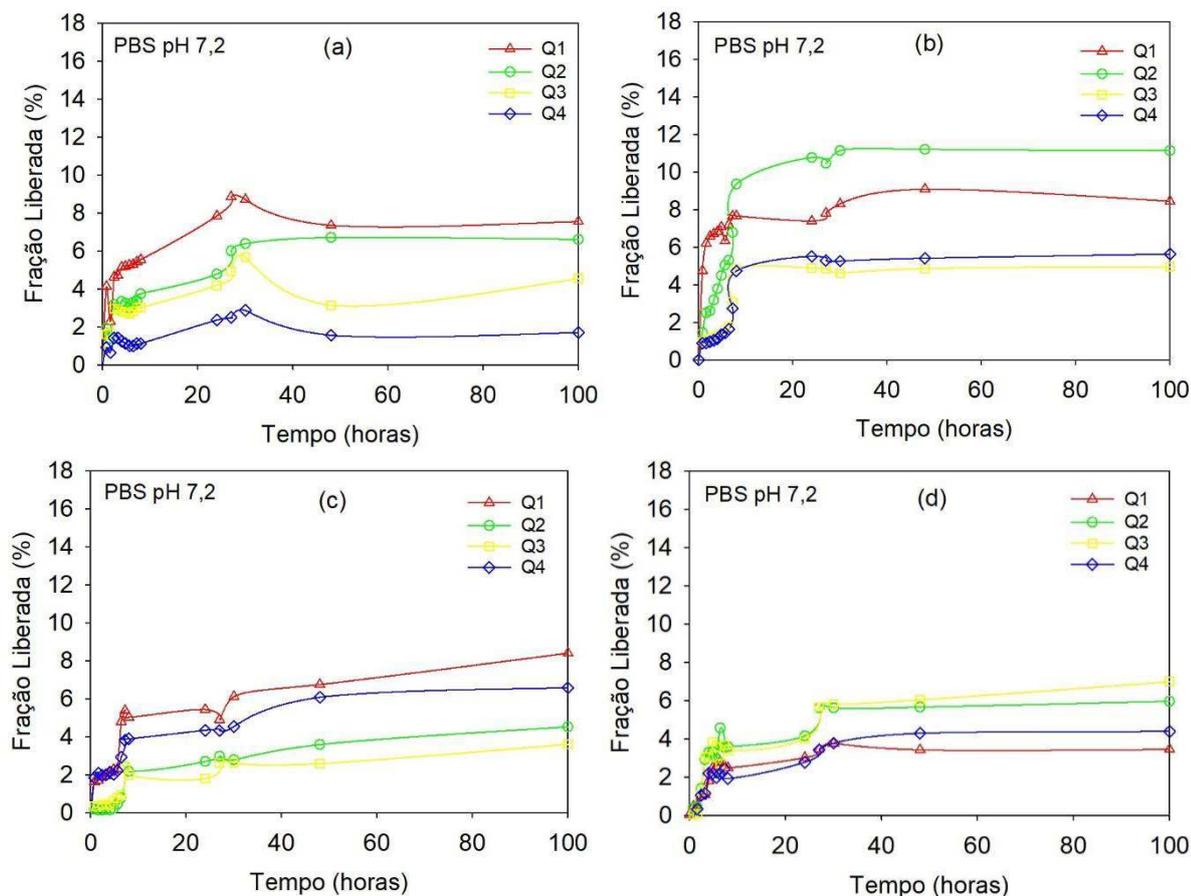


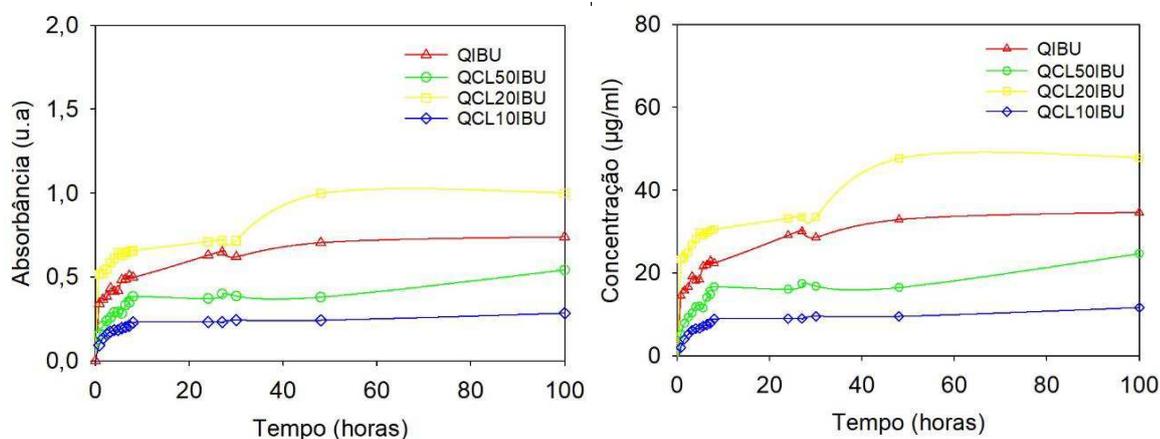
Figura 31 - Perfil da fração liberada versus tempo dos quadrantes dos filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 7,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.

De acordo com os dados obtidos pode-se observar que há uma variação da fração liberada de fármaco nos quadrantes, o que pode indicar uma concentração maior ou menor do IBU na região estudada, que pode estar relacionada a variáveis como espessura do filme e dispersão do fármaco. Analisando a influência do meio (PBS pH 1,2 e 7,2), pode-se verificar que os filmes quando submetidos ao meio ácido (pH 1,2) apresentaram uma maior porcentagem de IBU liberado comparado ao neutro (pH 7,2) que não ultrapassou de 10% de IBU liberado, os valores em massa (teórica e liberada) do fármaco nos filmes estão listados no APÊNDICE D. Porém, os sistemas QCL50IBU e QCL10IBU em pH 1,2, apresentaram um perfil de liberação semelhantes e com percentual de IBU liberado abaixo de 20%.

Estudos sinalizaram que sistemas poliméricos, a exemplo da quitosana, em presença de pH ácido foram mais sensíveis ao que se refere à liberação, influenciando positivamente nesse processo (Vaghani e Patel, 2011a; b), visto que, nesse caso, a

liberação do fármaco acontece pela dissolução da quitosana em ambiente ácido. Sugeriu-se também que quando o composto estiver homoganeamente disperso na matriz polimérica de quitosana, a liberação do fármaco poderá incluir processos de penetração de água na matriz, promovendo o intumescimento; a difusão do composto pelos poros/vazios dessa matriz e por fim, a erosão do polímero, segundo Kim *et al.* (2009), os processos de difusão pelos poros e por erosão podem ocorrer simultaneamente. Os resultados estão de acordo com os apresentados por Peres (2014), a dissociação do ibuprofeno nos sistemas é dependente do pH e que a presença da argila retarda a dissociação do fármaco na matriz, a carga negativa da argila aumenta com o aumento do pH, enquanto o fármaco ibuprofeno ($pK_a = 4,5$) permanece carregada positivamente, mesmo em pH 7,2. Isto indica que o fármaco se liga mais fortemente à argila, por isso é liberado lentamente neste meio.

Diante desta análise, realizou-se um somatório dos valores gerados por cada quadrante para a obtenção de um valor total de absorção, concentração, massa e fração liberada em seu respectivo meio analisado (pH 1,2 e pH 7,2), como visto nas Figuras 32 e 33, respectivamente.



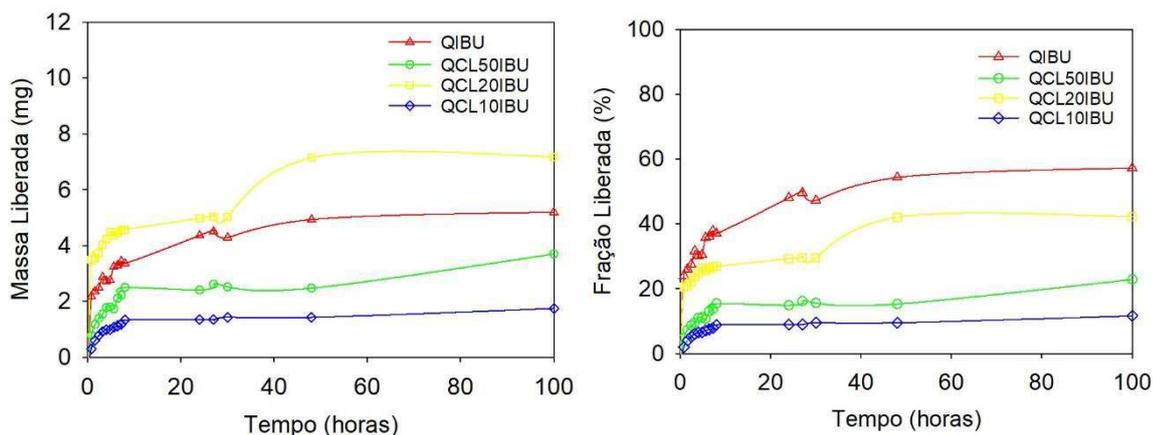


Figura 32 - Perfis da absorvância, concentração, massa e fração liberada versus tempo dos filmes de QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU em PBS pH 1,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.

Pela Figura 32 pode-se observar duas etapas de liberação, a primeira com liberação rápida (*burst*) nas horas iniciais de liberação e outra fase longa (*lag*) até o final do teste. Normalmente a liberação brusca ocorre em um período curto de tempo em comparação com todo o processo de liberação (Azhar e Olad, 2014). Esta rápida liberação inicial do fármaco é muitas vezes indesejável porque altera a quantidade total do fármaco liberado ao fim do ensaio (Talukdar *et al.*, 1996). A alta liberação inicial do IBU deve ter ocorrido principalmente pela dissolução da matriz em pH 1,2 seguido da difusão do fármaco presente na superfície dos sistema. Pode-se observar também que o sistema QCL20IBU apresentou um perfil de liberação maior do que os filmes com 50 e 10% em massa de argila em PBS pH 1,2, corroborando com os resultados apresentados pelo MEV (Seção 4.3) e intumescimento (Seção 4.4), sugerindo que esse sistema libera uma concentração maior de fármaco.

Após 100 horas, a concentração máxima de IBU liberado foi de aproximadamente 30 $\mu\text{g/mL}$, 20 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, e 10 $\mu\text{g/mL}$ para os filmes QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU, respectivamente. Comparado os valores de massa teórica do fármaco presente nos filmes e da massa liberada de IBU no ensaio *in vitro* temos que o sistema QCL10IBU apresentou as menores taxas, liberando apenas 1,81 mg, o que corresponde a 10,07% de IBU liberado, como pode ser observado na memória de cálculo do APENDICE E.

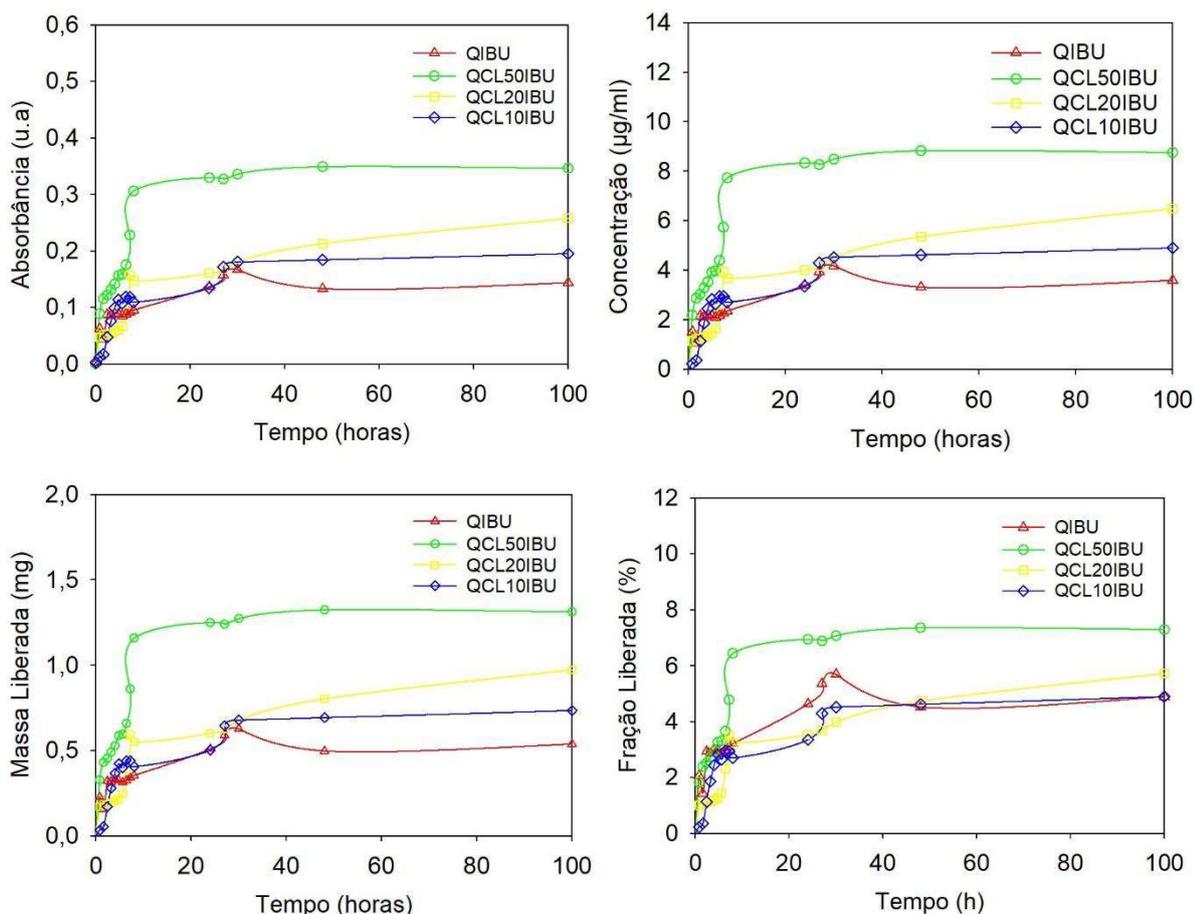


Figura 33 - Perfis da absorbância, concentração, massa e fração liberada versus tempo dos filmes de QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU em PBS pH 7,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.

Os perfis de liberação em pH 7,2 (Figura 33) foram diferentes dos perfis de liberação em pH 1,2 (Figura 32) para todos os filmes estudados. Pode-se considerar um mecanismo de liberação por erosão no pH 1,2 e por difusão do pH 7,2. Observou-se que ocorreu uma liberação mais lenta (menor inclinação da curva de liberação) nas primeiras horas em relação a liberação brusca que ocorreu em pH 1,2. Após 100 horas, a concentração máxima de IBU liberado em pH 7,2 foi de aproximadamente 3 µg/mL, 8 µg/mL, 6 µg/mL e 4 µg/mL para os filmes QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU, respectivamente. Esses dados evidenciam que o teor de montmorilonita nos filmes altera a velocidade de liberação do IBU e estão de acordo com estudos anteriores (Depan *et al.*, 2009; Kevadiya *et al.*, 2010; Dziadkowiec *et al.*, 2017). O aumento do pH ocasiona aumento na carga negativa da argila, enquanto o IBU permanece carregado positivamente ($pK_a = 4,5 - 4,6$) (Potthast *et al.*, 2005), isso

indica que o fármaco deve estar ligado mais intensamente à montmorilonita, por isso é liberado com menor velocidade com o aumento do pH do meio (Kevadiya *et al.*, 2012).

No caso de obtenção de bionanocompósitos por evaporação de solvente, o processo de formação da matriz de quitosana se desenvolve mais lentamente, com tempo para uma ordenação molecular e isso dificultaria o processo de difusão, por isso, o tipo de polímero hidrofílico escolhido e a quantidade usada na preparação da matriz é de suma importância na compreensão de um controle mais efetivo na liberação dos fármacos (Lopes *et al.*, 2005).

Outro aspecto que deve ter influenciado a massa liberada de ibuprofeno nos filmes foi a morfologia obtida nos sistemas bem como sua cristalinidade, visto que a obtenção de uma estrutura amorfa sugere que o ibuprofeno foi disperso molecularmente na quitosana e na argila, pois de acordo com difratogramas obtidos pelo DRX, houve a formação de morfologias diferentes para os três sistemas analisados.

De acordo com (Song *et al.*, 2014), isto é benéfico para a difusão de moléculas do fármaco através da matriz polimérica, o que pode levar a uma liberação controlada do fármaco encapsulado. O retardo na liberação demonstra que os filmes QCL20IBU e QCL10IBU apresentaram propriedades de liberação controlada do IBU em pH 7,2, apresentaram 0,97 e 0,75 mg de massa liberada de ibuprofeno, correspondendo uma liberação de 5,16 e 4,20 %, respectivamente.

A maior liberação de IBU em meio ácido também deve estar relacionada com a facilidade de protonação dos grupos amino ($-NH_3^+$) nesse meio. Esse evento resulta na repulsão eletrostática e enfraquecimento da resistência mecânica e química da estrutura, o que deve ter favorecido consideravelmente o grau de inchamento da quitosana. Com a elevação do pH, a protonação da quitosana decresce, reduzindo o grau de inchamento. Em pH próximo da neutralidade, há equilíbrio entre as cargas o que promove máxima interação entre os grupos ionizáveis, proporcionando maior estabilidade à matriz (Mendes *et al.*, 2011). Essa estabilidade reduz o número de grupos amino protonados da quitosana, afetando as propriedades de intumescimento e liberação do IBU pelos filmes.

4.7.1 Cinética de liberação

A cinética de liberação do IBU dos filmes foi avaliada com aplicação do modelo de Korsmeyer *et al.* (1983). As taxas de liberação e as regressões do modelo de Korsmeyer em PBS pH 1,2 e 7,2, respectivamente, estão presentes nas Figuras 34 e 35.

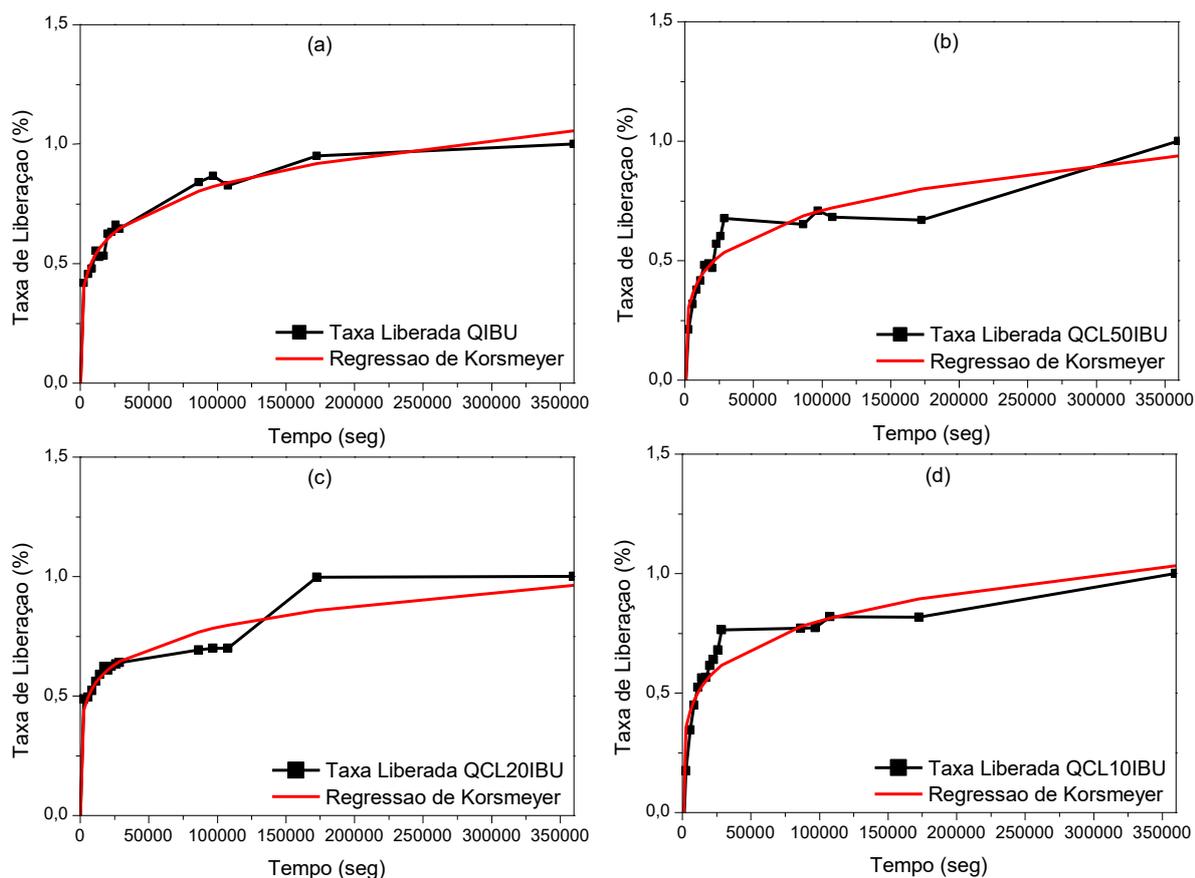


Figura 34 - Taxa de liberação dos filmes QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 1,2.

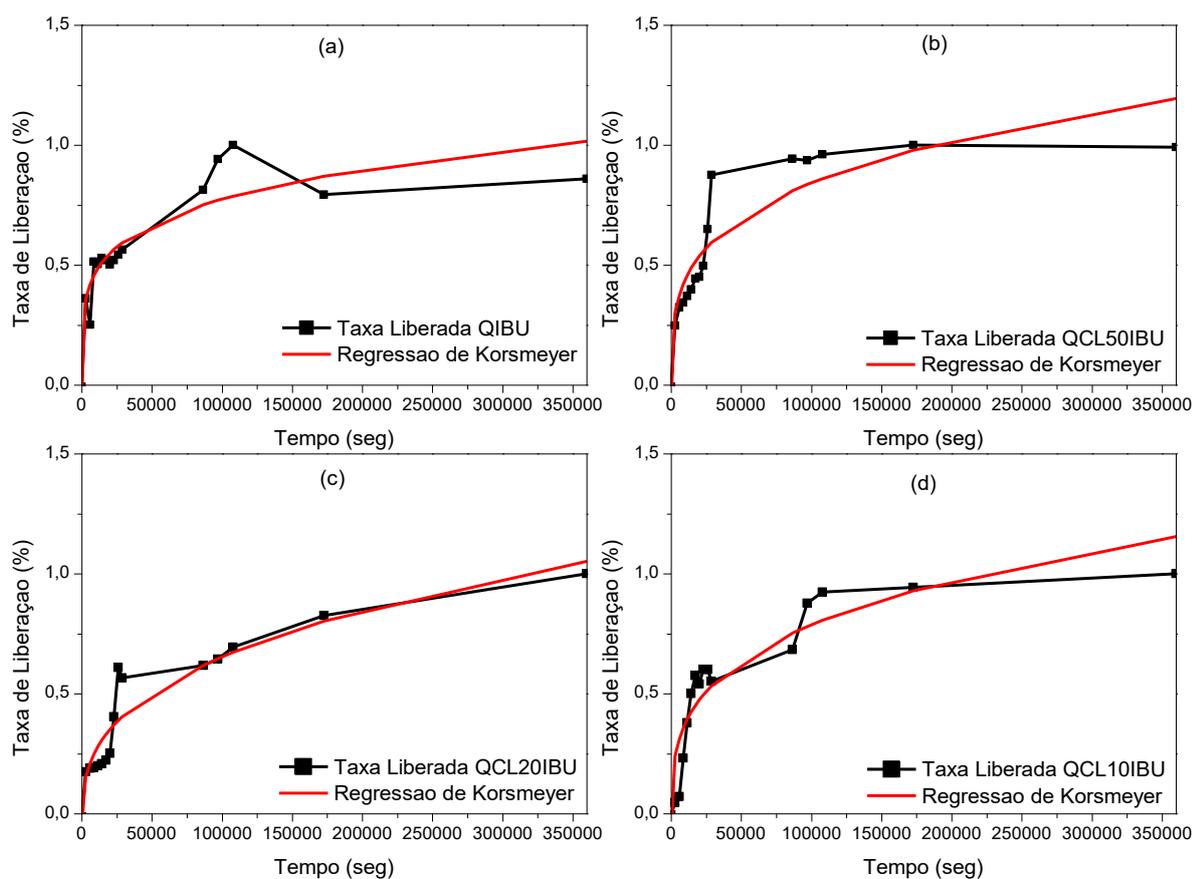


Figura 35 - Taxa de liberação dos filmes QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (d) em PBS pH 7,2.

Os valores do expoente n encontrados para os perfis de liberação do IBU em pH 1,2 e 7,2 estão representados na Tabela 6. Os valores de n indicam que sofreram influência do teor de montmorilonita usado nos sistemas e que em PBS pH 1,2 e 7,2 a liberação do IBU a partir dos filmes QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU ocorreram por um mecanismo de difusão de Fick ($n < 0,5$), corroborando com os resultados apresentados por Tang e colaboradores (2014), que concluíram que o rápido intumescimento e erosão dos filmes de quitosana teve pouco efeito sobre a liberação do fármaco. Vale ressaltar que o valor de b é negativo para todos os perfis de liberação em PBS pH 1,2 e 7,2, no modelo matemático proposto por Korsmeyer-Peppas. Porém, teoricamente, o valor de b , que representa a liberação rápida do fármaco (“burst effect”), deve ser um valor positivo. Na liberação de IBU em PBS pH 1,2, esses valores negativos podem ter sido causados pelo uso da membrana de diálise que restringiu a rápida difusão das moléculas do fármaco do meio interno para

o externo, conforme resultado apresentado por Tan e colaboradores (2014). Pode-se ainda atribuir este efeito pela liberação do fármaco existente na superfície do sistema matricial ou por alterações na estrutura do sistema com consequente liberação imediata do fármaco seguido de liberação mais lenta.

Tabela 6 - Parâmetros de regressão da equação de Korsmeyer na liberação do fármaco nos filmes QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU em PBS pH 1,2 e 7,2.

Amostra	pH 1,2				pH 7,2			
	K	n	b	R ²	K	n	b	R ²
QIBU	0,1199	0,1758	-0,0816	0,9853	0,0759	0,2050	-0,0312	0,8531
QCL50IBU	0,0937	0,1895	-0,1219	0,9285	0,0479	0,2556	-0,0668	0,8631
QCL20IBU	0,1504	0,1492	-0,0522	0,9431	0,0126	0,3493	-0,0516	0,9013
QCL10IBU	0,1771	0,1548	-0,2532	0,9382	0,0380	0,2730	-0,0948	0,8610

5 CONCLUSÃO

A obtenção de filmes de bionanocompósitos quitosana/montmorilonita, nas proporções mássicas de 50, 20 e 10% de argila, pelo método de evaporação do solvente apresentou resultados reprodutíveis no objetivo de imobilizar o fármaco ibuprofeno (IBU) e retardar sua liberação quando submetidos a um meio que simule o ambiente do trato gastrointestinal. De acordo com os difratogramas ficou evidenciado que a incorporação da montmorilonita a quitosana levou a formação de bionanocompósitos de morfologia intercalada ordenada, desordenada tendendo a esfoliação e parcialmente esfoliada para QCL50IBU, QCL20 e QCL10IBU, respectivamente. Pelas fotomicrografias, observou-se a formação de filmes densos, e que após o ensaio de liberação *in vitro* detectou-se vazios, bem perceptíveis nos sistemas QCL20IBU e QCL10IBU, provavelmente provenientes da saída do fármaco do sistema. Pelos espectros obtidos através do FTIR foi confirmada a boa interação existente entre montmorilonita, quitosana e ibuprofeno na formação dos bionanocompósitos, pelo deslocamento para menores comprimentos de número de onda de seus espectros característicos. O modelo matemático, obtido a partir das leis de difusão de Fick, para liberação a partir de filmes, teve boa representatividade em meio PBS pH 1,2 e 7,2, com típico comportamento Fickiano e apresentando um perfil de liberação controlada, destacando-se o bionanocompósito quitosana/montmorilonita/IBU com 10% em massa de argila (QCL10IBU), que reproduziu uma taxa de liberação mais lenta do fármaco, em ambos os meios simulado, visto que sua eficiência de encapsulamento foi maior (87,60%), bem como sua cristalinidade (35,80%). De maneira geral, a produção desses bionanocompósitos podem ser sistemas promissores na administração do IBU quando administrados por via oral.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Realizar avaliação de toxicidade dos filmes;
- Avaliar o perfil de liberação dos filmes em diferentes pHs e temperatura;
- Comparar os dados de liberação por espectroscopia na região do ultravioleta com a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC);
- Avaliar a possibilidade do uso transdérmico dos filmes;
- Avaliar a possibilidade de uso como revestimento de comprimidos ou cápsulas para a liberação/absorção do fármaco em um alvo específico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

ABDEEN, R.; SALAHUDDIN, N. Modified Chitosan-Clay Nanocomposite as a Drug Delivery System Intercalation and In Vitro Release of Ibuprofen. **Journal of Chemistry**, v. 2013, p. 1-9, 2013.

AGNIHOTRI, S. A.; AMINABHAVI, T. M. Novel interpenetrating network chitosan-poly(ethylene oxide-g-acrylamide) hydrogel microspheres for the controlled release of capecitabine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 324, p. 103-115, 2006.

AGUZZI, C.; CEREZO, P.; VISERAS, C.; CARAMELLA, C. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, v. 36, p. 22-36, 2007.

ALLEN JR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9**. Artmed Editora, 2013. ISBN 8565852857.

ALMEIDA. **Desenvolvimento de membrana composta de PVAI e quitosana compatível com o sistema dermo-epidérmico**. 2009. 106f Dissertação (Mestrado em ciências na área de tecnologia nuclear). Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo.

ALMEIDA, H. **Preparação e caracterização de dispersões sólidas e microparticulas lipídicas contendo ibuprofeno**. 2009. 136f Dissertação (Mestrado em Controle de Qualidade). Fundação Osvaldo Cruz, São Paulo.

ALONSO, M. J.; SÁNCHEZ, A. The potential of chitosan in ocular drug delivery. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 55, p. 1451-1463, 2003.

AMBROGI, V.; NOCCHETTI, M.; LATTERINI, L. Promethazine-montmorillonite inclusion complex to enhance drug photostability. **Langmuir**, v. 30, p. 14612-14620, 2014.

AN, J.-H.; DULTZ, S. Adsorption of tannic acid on chitosan-montmorillonite as a function of pH and surface charge properties. **Applied Clay Science**, v. 36, p. 256-264, 2007.

ARANAZ, I.; HARRIS, R.; HERAS, A. Chitosan amphiphilic derivatives. Chemistry and applications. **Current Organic Chemistry**, v. 14, p. 308-330, 2010.

ARANAZ, I.; MENGÍBAR, M.; HARRIS, R.; PAÑOS, I.; MIRALLES, B.; ACOSTA, N.; GALED, G.; HERAS, Á. Functional characterization of chitin and chitosan. **Current Chemical Biology**, v. 3, p. 203-230, 2009.

ARAUJO, G. L. B. D.; PITALUGA JR, A.; ANTONIO, S. G.; SANTOS, C. D. O. P.; MATOS, J. D. R. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, p. 27-36, 2012.

ASTM. **Annual book of ASTM standards. D570-98 Standard Test Method for Water Absorption of Plastics**. West Conshohocken, PA: ASTM International: 1-4 p. 1998.

AZEVEDO, V.; CHAVES, S.; BEZERRA, D.; LIA FOOK, M.; COSTA, A. Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista eletrônica de Materiais e processos**, v. 2, p. 27-34, 2007.

AZHAR, F. F.; OLAD, A. A study on sustained release formulations for oral delivery of 5-fluorouracil based on alginate–chitosan/montmorillonite nanocomposite systems. **Applied Clay Science**, v. 101, p. 288-296, 2014.

BABU, V. R.; HOSAMANI, K.; AMINABHAVI, T. Preparation and in-vitro release of chlorothiazide novel pH-sensitive chitosan-N, N'-dimethylacrylamide semi-interpenetrating network microspheres. **Carbohydrate Polymers**, v. 71, p. 208-217, 2008.

BAEK, M.; LEE, J.-A.; CHOI, S.-J. Toxicological effects of a cationic clay, montmorillonite in vitro and in vivo. **Molecular & Cellular Toxicology**, v. 8, p. 95-101, 2012.

BANSODE, S.; BANARJEE, S.; GAIKWAD, D.; JADHAV, S.; THORAT, R. Microencapsulation: a review. **International journal of pharmaceutical sciences review and research**, v. 1, p. 38-43, 2010.

BASKAR, D.; SAMPATH KUMAR, T. S. Effect of deacetylation time on the preparation, properties and swelling behavior of chitosan films. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, p. 767-772, 2009.

BERGER, J.; REIST, M.; MAYER, J. M.; FELT, O.; PEPPAS, N.; GURNY, R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for

biomedical applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, p. 19-34, 2004.

BERWIG, E. **Preparação e caracterização de filmes de poliuretano com potencial aplicação na liberação controlada de fármacos**. 2006. (Mestrado).

BIZERRA, A.; SILVA, V. Sistemas de liberação controlada: Mecanismos e aplicações. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 3, p. 1-12, 2016.

BRAGA, C. R. C.; BARBOSA, R. C.; LIMA, R. S. C.; FOOK, M. V. L.; SILVA, S. M. L. **Nanocompósitos Quitosana/Montmorilonita para Aplicação em Liberação Controlada de Fármacos**. 10^o CBPOL. Foz do Iguaçu 2012.

BRASIL. **Resolução-RE nº 893, de 29 de maio de 2003: Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. ANVISA 2003.

BREEN, C. The characterisation and use of polycation-exchanged bentonites. **Applied Clay Science**, v. 15, p. 187-219, 1999.

BRUGNEROTTO, J.; LIZARDI, J.; GOYCOOLEA, F.; ARGÜELLES-MONAL, W.; DESBRIERES, J.; RINAUDO, M. An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. **Polymer**, v. 42, p. 3569-3580, 2001.

CARBINATTO, F. M. **Matrizes poliméricas reticuladas de alta amilose e pectina para liberação controlada de fármacos**. 2010. 109f Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara/São Paulo.

CARRETERO, M. I. Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. **Applied Clay Science**, v. 21, p. 155-163, 2002.

CARRETERO, M. I.; POZO, M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry: Part I. Excipients and medical applications. **Applied Clay Science**, v. 46, p. 73-80, 2009.

CAVALCANTI, O. A.; MOOTER, G. V. D.; CARAMICO-SOARES, I.; KINGET, R. Polysaccharides as excipients for colon-specific coatings. Permeability and swelling properties of casted films. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 28, p. 157-164, 2002.

CHOI, C.; NAM, J.-P.; NAH, J.-W. Application of chitosan and chitosan derivatives as biomaterials. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 33, p. 1-10, 2016.

CHORNY, M.; FISHBEIN, I.; DANENBERG, H. D.; GOLOMB, G. Lipophilic drug loaded nanospheres prepared by nanoprecipitation: effect of formulation variables on size, drug recovery and release kinetics. **Journal of controlled release**, v. 83, p. 389-400, 2002.

CHOUDHARY, S.; DEVI, V. K. Potential of nanotechnology as a delivery platform against tuberculosis: current research review. **Journal of controlled release**, v. 202, p. 65-75, 2015.

COIMBRA, P. M. A. **Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural**. 2010. 268f Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra.

COJOCARIU, A.; PORFIRE, L.; CHEABURU, C.; VASILE, C. Chitosan/montmorillonite composites as matrices for prolonged delivery of some novel nitric oxide donor compounds based on theophylline and paracetamol. **Cellulose Chemistry and Technology**, v. 46, p. 35, 2012.

COJOCARIU, A.; PROFIRE, L.; AFLORI, M.; VASILE, C. In vitro drug release from chitosan/Cloisite 15A hydrogels. **Applied Clay Science**, v. 57, p. 1-9, 2012.

COLLETT, J.; MORETON, C. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. **AULTON, ME Delineamento de formas farmacêuticas**, v. 2, p. 299-313, 2005.

COLLETT, J.; MORETON, C.; AULTON, M. Formas farmacêuticas perorais de liberação modificada. **AULTON, ME Delineamento de formas farmacêuticas**, v. 2, p. 299-313, 2005.

CORNEJO, J.; HERMOSIN, M.; WHITE, J.; BARNES, J.; HEM, S. Role of ferric iron in the oxidation of hydrocortisone by sepiolite and palygorskite. **Clays Clay Miner**, v. 31, p. 109-12, 1983.

CROISIER, F.; JÉRÔME, C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 49, p. 780-792, 2013a.

_____. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 49, p. 780-792, 2013b.

CYPES, S. H.; SALTZMAN, W. M.; GIANNELIS, E. P. Organosilicate-polymer drug delivery systems: controlled release and enhanced mechanical properties. **Journal of controlled release**, v. 90, p. 163-169, 2003.

DA SILVA, A. F.; DA SILVA, D. A. Fármacos Anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia comercial do município de Itaocara, Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 3, p. 1-14, 2012.

DAL POZZO, A.; VANINI, L.; FAGNONI, M.; GUERRINI, M.; DE BENEDITTIS, A.; MUZZARELLI, R. Preparation and characterization of poly (ethylene glycol)-crosslinked reacylated chitosans. **Carbohydrate Polymers**, v. 42, p. 201-206, 2000.

DALLAN, P. R. M. **Síntese e caracterização de membranas de quitosana para aplicação na regeneração de pele**. 2005. 212f Tese (Doutorado). Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

DAMIAN, C.; BEIRÃO, L. H.; FRANCISCO, A. D.; ESPIRITO SANTO, M. L. P.; TEIXEIRA, E. Quitosana: um amino polissacarídeo com características funcionais. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 16, p. 195-205, 2009.

DARDER, M.; COLILLA, M.; RUIZ-HITZKY, E. Biopolymer-clay nanocomposites based on chitosan intercalated in montmorillonite. **Chemistry of Materials**, v. 15, p. 3774-3780, 2003.

_____. Chitosan-clay nanocomposites: application as electrochemical sensors. **Applied Clay Science**, v. 28, p. 199-208, 2005.

DASH, M.; CHIELLINI, F.; OTTENBRITE, R. M.; CHIELLINI, E. Chitosan—A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 36, p. 981-1014, 2011.

DAWSON, J. I.; OREFFO, R. O. Clay: new opportunities for tissue regeneration and biomaterial design. **Advanced Materials**, v. 25, p. 4069-4086, 2013.

DE PAIVA, L.; MORALES, A.; DÍAZ, F. V. Argilas organofílicas: características, metodologias de preparação, compostos de intercalação e técnicas de caracterização. **Cerâmica**, 2008.

DE VILLIERS, M. M.; ARAMWIT, P.; KWON, G. S. **Nanotechnology in drug delivery**. Springer Science & Business Media, 2008. ISBN 0387776680.

DEPAN, D.; KUMAR, A. P.; SINGH, R. P. Cell proliferation and controlled drug release studies of nanohybrids based on chitosan-g-lactic acid and montmorillonite. **Acta Biomaterialia**, v. 5, p. 93-100, Jan 2009.

DI MARTINO, A.; KUCHARCZYK, P.; CAPAKOVA, Z.; HUMPOLICEK, P.; SEDLARIK, V. Chitosan-based nanocomplexes for simultaneous loading, burst reduction and controlled release of doxorubicin and 5-fluorouracil. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 102, p. 613-624, 2017.

DOMJAN, A.; BAJDIK, J.; PINTYE-HODI, K. Understanding of the plasticizing effects of glycerol and PEG 400 on chitosan films using solid-state NMR spectroscopy. **Macromolecules**, v. 42, p. 4667-4673, 2009.

DROY-LEFAIX, M.; TATEO, F. 6 Clays and Clay Minerals as Drugs. **Developments in Clay Science**, v. 1, p. 743-752, 2006.

DZIADKOWIEC, J.; MANSA, R.; QUINTELA, A.; ROCHA, F.; DETELLIER, C. Preparation, characterization and application in controlled release of Ibuprofen-loaded Guar Gum/Montmorillonite Bionanocomposites. **Applied Clay Science**, v. 135, p. 52-63, 2017.

ELSABEE, M. Z.; ABDU, E. S. Chitosan based edible films and coatings: A review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, p. 1819-1841, 5/1/ 2013.

FAN, Q.; SHAN, D.; XUE, H.; HE, Y.; COSNIER, S. Amperometric phenol biosensor based on laponite clay–chitosan nanocomposite matrix. **Biosensors and bioelectronics**, v. 22, p. 816-821, 2007.

FERMINO, D. M. **Estudo das propriedades mecânicas, reológicas e térmicas de nanocompósito de hmspp (polipropileno com alta resistência do fundido) com uma bentonita brasileira**. 2011. 119f Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear). Autarquia Associada à Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo.

GENNARO, A. R. **Remington, a ciência e a prática da farmácia**. São Paulo: Guanabara Koogan, 2004.

GREENBLATT, G.; HUGHES, L.; WHITMAN, D. **Polymer-clay nanocomposite for extended release of active ingredient**: Google Patents 2004.

GRIM, R. E.; GUVEN, N. **Bentonites: geology, mineralogy, properties and uses**. Elsevier, 2011. ISBN 008086936X.

HA, J. U.; XANTHOS, M. Drug release characteristics from nanoclay hybrids and their dispersions in organic polymers. **International journal of pharmaceutics**, v. 414, p. 321-331, 2011.

HAN, E.; SHAN, D.; XUE, H.; COSNIER, S. Hybrid material based on chitosan and layered double hydroxides: characterization and application to the design of amperometric phenol biosensor. **Biomacromolecules**, v. 8, p. 971-975, 2007.

HAN, Y.-S.; LEE, S.-H.; CHOI, K. H.; PARK, I. Preparation and characterization of chitosan–clay nanocomposites with antimicrobial activity. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 71, p. 464-467, 2010.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 50, p. 874-875, 1961.

HUA, S.; YANG, H.; WANG, A. A pH-sensitive nanocomposite microsphere based on chitosan and montmorillonite with in vitro reduction of the burst release effect. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 36, p. 1106-1114, 2010.

IL'INA, A.; VARLAMOV, V. Hydrolysis of chitosan in lactic acid. **Applied biochemistry and microbiology**, v. 40, p. 300-303, 2004.

JAIN, A.; JAIN, S. K. In vitro release kinetics model fitting of liposomes: An insight. **Chemistry and physics of lipids**, v. 201, p. 28-40, 2016.

JAYAKUMAR, R.; PRABAHARAN, M.; KUMAR, P. S.; NAIR, S.; TAMURA, H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. **Biotechnology advances**, v. 29, p. 322-337, 2011.

KABIRI, K.; MIRZADEH, H.; ZOHURIAAN-MEHR, M. J.; DALIRI, M. Chitosan-modified nanoclay–poly (AMPS) nanocomposite hydrogels with improved gel strength. **Polymer International**, v. 58, p. 1252-1259, 2009.

KAMEL, N. A.; EL-MESSIEH, S. L. A.; SALEH, N. M. Chitosan/banana peel powder nanocomposites for wound dressing application: Preparation and characterization. **Materials Science and Engineering: C**, v. 72, p. 543-550, 2017.

KANNAN, M.; NESAKUMARI, M.; RAJARATHINAM, K.; SINGH, A. Production and characterization of mushroom chitosan under solid-state fermentation conditions. **Advances in Biological Regulation**, v. 4, p. 10-13, 2010.

KATO, Y.; ONISHI, H.; MACHIDA, Y. Application of chitin and chitosan derivatives in the pharmaceutical field. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 4, p. 303-309, 2003.

KAWADKAR, J.; CHAUHAN, M. K. Intra-articular delivery of genipin cross-linked chitosan microspheres of flurbiprofen: preparation, characterization, in vitro and in vivo studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, p. 563-72, Aug 2012.

KEVADIYA; PATEL, T. A.; JHALA, D. D.; THUMBAR, R. P.; BRAHMBHATT, H.; PANDYA, M. P.; RAJKUMAR, S.; JENA, P. K.; JOSHI, G. V.; GADHIA, P. K. Layered inorganic nanocomposites: a promising carrier for 5-fluorouracil (5-FU). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, p. 91-101, 2012.

KEVADIYA, B. D.; JOSHI, G. V.; BAJAJ, H. C. Layered bionanocomposites as carrier for procainamide. **International journal of pharmaceutics**, v. 388, p. 280-286, 2010.

KHAN, A. **A potencialidade do reagente metacrilato de glicidila imobilizado no biopolímero quitosana para a remoção de cátions**. 2011. 252f. Tese (Doutorado). Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

KHAN, M.; AKHTAR, N.; SHARMA, V.; PATHAK, K. Product development studies on sonocrystallized curcumin for the treatment of gastric cancer. **Pharmaceutics**, v. 7, p. 43-63, 2015.

KIM, S.; KIM, J.-H.; JEON, O.; KWON, I. C.; PARK, K. Engineered polymers for advanced drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, p. 420-430, 2009.

KLAUSS, P. **Desenvolvimento de dispositivos poliméricos implantáveis para a liberação de fármaco fabricados por sinterização seletiva a laser**. 2010. 174f. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

KOLHE, P.; KANNAN, R. M. Improvement in ductility of chitosan through blending and copolymerization with PEG: FTIR investigation of molecular interactions. **Biomacromolecules**, v. 4, p. 173-180, 2003.

KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International journal of pharmaceutics**, v. 15, p. 25-35, 1983.

KREUTER, J. Nanoparticles—a historical perspective. **International journal of pharmaceutics**, v. 331, p. 1-10, 2007.

KRISHNA RAO, K. S. V.; VIJAYA KUMAR NAIDU, B.; SUBHA, M. C. S.; SAIRAM, M.; AMINABHAVI, T. M. Novel chitosan-based pH-sensitive interpenetrating network microgels for the controlled release of cefadroxil. **Carbohydrate Polymers**, v. 66, p. 333-344, 2006.

KUMAR, M. N. R. A review of chitin and chitosan applications. **Reactive and functional polymers**, v. 46, p. 1-27, 2000.

LAMPRECHT, A.; SAUMET, J.-L.; ROUX, J.; BENOIT, J.-P. Lipid nanocarriers as drug delivery system for ibuprofen in pain treatment. **International journal of pharmaceutics**, v. 278, p. 407-414, 2004.

LARANJEIRA, M.; FÁVERE, V. T. D. Chitosan: functional byopolymer with biomedical industrial potential. **Química Nova**, v. 32, p. 672-678, 2009.

LEE, W. F.; CHEN, Y. C. Effect of bentonite on the physical properties and drug-release behavior of poly (AA-co-PEGMEA)/bentonite nanocomposite hydrogels for mucoadhesive. **Journal of applied polymer science**, v. 91, p. 2934-2941, 2004.

LEE, W. F.; FU, Y. T. Effect of montmorillonite on the swelling behavior and drug-release behavior of nanocomposite hydrogels. **Journal of applied polymer science**, v. 89, p. 3652-3660, 2003.

LEE, W. F.; JOU, L. L. Effect of the intercalation agent content of montmorillonite on the swelling behavior and drug release behavior of nanocomposite hydrogels. **Journal of applied polymer science**, v. 94, p. 74-82, 2004.

LERTSUTTHIWONG, P.; NOOMUN, K.; KHUNTHON, S.; LIMPANART, S. Influence of chitosan characteristics on the properties of biopolymeric chitosan–montmorillonite. **Progress in Natural Science: Materials International**, v. 22, p. 502-508, 2012.

LIMA, R. **Desenvolvimento de Sistemas de Liberação Controlada de Fármacos: Quitosana/Insulina. 2010. 112f.** 2010. Tese (Doutorado em Engenharia de Processos). Curso de Engenharia de Processos da Universidade Federal de Campina Grande

LIU, K. H.; LIU, T. Y.; CHEN, S. Y.; LIU, D. M. Effect of clay content on electrostimulus deformation and volume recovery behavior of a clay-chitosan hybrid composite. **Acta Biomater**, v. 3, p. 919-26, Nov 2007.

_____. Drug release behavior of chitosan-montmorillonite nanocomposite hydrogels following electrostimulation. **Acta Biomaterialia**, v. 4, p. 1038-45, Jul 2008.

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

LUO, D.; SANG, L.; WANG, X.; XU, S.; LI, X. Low temperature, pH-triggered synthesis of collagen–chitosan–hydroxyapatite nanocomposites as potential bone grafting substitutes. **Materials Letters**, v. 65, p. 2395-2397, 2011.

LYRA, M.; SOARES SOBRINHO, J.; BRASILEIRO, M.; LA ROCA, M.; BARRAZA, J.; VIANA, O.; ROLIM-NETO, P. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, p. 784-93, 2007.

MA, Y.; XIN, L.; TAN, H.; FAN, M.; LI, J.; JIA, Y.; LING, Z.; CHEN, Y.; HU, X. Chitosan membrane dressings toughened by glycerol to load antibacterial drugs for wound healing. **Materials Science and Engineering: C**, v. 81, p. 522-531, 2017.

MALAFAYA, P. B.; SILVA, G. A.; REIS, R. L. Natural–origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 59, p. 207-233, 2007.

MARCHESSAULT, R. H.; RAVENELLE, F.; ZHU, X. X. **Polysaccharides for drug delivery and pharmaceutical applications**. ACS Publications, 2006.

MARQUES, L. Ibuprofeno: um fármaco com sucesso. **Departamento e Centro de Química da Universidade de Évora**, 2009.

MARRECO, P. R.; MOREIRA, P. D. L.; GENARI, S. C.; MORAES, Â. M. Effects of different sterilization methods on the morphology, mechanical properties, and cytotoxicity of chitosan membranes used as wound dressings. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 71, p. 268-277, 2004.

MASOOD, S. Application of fused deposition modelling in controlled drug delivery devices. **Assembly Automation**, v. 27, p. 215-221, 2007.

MCGINITY, J. W.; LACK, J. L. Sustained-release applications of montmorillonite interaction with amphetamine sulfate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 66, p. 63-66, 1977.

MENDES, A. A.; OLIVEIRA, P.; CASTRO, H.; GIORDANO, R. Aplicação de quitosana como suporte para a imobilização de enzimas de interesse industrial. **Química Nova**, v. 34, p. 831-840, 2011.

MINCHEVA, R.; MANOLOVA, N.; SABOV, R.; KJURKCHIEV, G.; RASHKOV, I. Hydrogels from chitosan crosslinked with poly (ethylene glycol) diacid as bone regeneration materials. **e-Polymers**, v. 4, p. 643-653, 2004.

MORE, J.; BENAZET, F.; FIORAMONTI, J.; DROY-LEFAIX, M.-T. Effects of treatment with smectite on gastric and intestinal glycoproteins in the rat: a histochemical study. **The Histochemical Journal**, v. 19, p. 665-670, 1987.

MORELLI, F. C.; RUVOLLO 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**, v. 20, p. 121-125, 2010.

MORGADO, P. I.; MIGUEL, S. P.; CORREIA, I. J.; AGUIAR-RICARDO, A. Ibuprofen loaded PVA/chitosan membranes: A highly efficient strategy towards an improved skin wound healing. **Carbohydrate polymers**, v. 159, p. 136-145, 2017.

MOURA, R. E. D. **Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos**. 2009. 79f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. D. M.; METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local:[revisão]. **Acta fisiátrica**, v. 16, 2009.

MUZZARELLI, R. A. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone. **Carbohydrate polymers**, v. 76, p. 167-182, 2009.

NAGASAKI, Y.; TAKAHASHI, T.; KATAOKA, K.; YAMADA, Y. Conjugate of fine porous particles with polymer molecules useful as support or release controller for functional materials. **PCT Int. Appl**, 2005.

NIEKRASZEWICZ, A. Chitosan medical dressings. **Fibres & Textiles in Eastern Europe**, v. 13, p. 54, 2005.

NUNES, P. S.; JESUS, D. C.; BEZERRA, M. S.; SOUZA, J. C. C.; SILVA, F. A.; SERAFINI, M. R.; LIMA, B. S.; SHANMUGAM, S.; JUNIOR, R. L. C. A.; DE SOUZA ARAÚJO, A. A. Validation of a UV-VIS Spectrophotometric method for the determination of usnic acid/collagen-based membranes. **Scientia Plena**, v. 11, p. 34-40, 2015.

OGAWA, K.; YUI, T.; MIYA, M. Dependence on the preparation procedure of the polymorphism and crystallinity of chitosan membranes. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 56, p. 858-862, 1992.

OKAMOTO, Y.; KAWAKAMI, K.; MIYATAKE, K.; MORIMOTO, M.; SHIGEMASA, Y.; MINAMI, S. Analgesic effects of chitin and chitosan. **Carbohydrate Polymers**, v. 49, p. 249-252, 2002.

OPANASOPIT, P.; NGAWHIRUNPAT, T.; CHAIDEDGUMJORN, A.; ROJANARATA, T.; APIRAKARAMWONG, A.; PHONGYING, S.; CHOOCHOTTIROS, C.; CHIRACHANCHAI, S. Incorporation of camptothecin into N-phthaloyl chitosan-g-mPEG self-assembly micellar system. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics**, v. 64, p. 269-276, 2006.

OSMAN, Z.; AROF, A. FTIR studies of chitosan acetate based polymer electrolytes. **Electrochimica Acta**, v. 48, p. 993-999, 2003.

PARIZE, A. L.; STULZER, H. K.; LARANJEIRA, M. C. M.; BRIGHENTE, I. M. D. C.; SOUZA, T. C. R. D. Evaluation of chitosan microparticles containing curcumin and crosslinked with sodium tripolyphosphate produced by spray drying. **Química Nova**, v. 35, p. 1127-1132, 2012.

PEREIRA, A. K. D. S. **Síntese de nanopartículas de prata suportadas em microesferas e filmes de quitosana: estudo da atividade antibacteriana e aplicação na liberação controlada de ibuprofeno**. 2017. 77f Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Tocantins, Tocantis.

PERES, F. O. **Estudo da dissociação de ibuprofeno utilizando matrizes de quitosana e montmorilonita/quitosana**. 2014. 79f (Dissertação de Mestrado). Dissertação de Mestrado, USP, São Paulo.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; NOCCHETTI, M.; SISANI, M.; PAGANO, C. Preformulation studies on host–guest composites for oral administration of BCS class IV drugs: HTlc and furosemide. **Applied Clay Science**, v. 53, p. 696-703, 2011.

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

PONGJANYAKUL, T.; PRIPREM, A.; PUTTIPIPATKHACHORN, S. Influence of magnesium aluminium silicate on rheological, release and permeation characteristics of diclofenac sodium aqueous gels in-vitro. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 57, p. 429-434, 2005a.

_____. Investigation of novel alginate– magnesium aluminum silicate microcomposite films for modified-release tablets. **Journal of Controlled Release**, v. 107, p. 343-356, 2005b.

PORUBCAN, L. S.; BORN, G. S.; WHITE, J. L.; HEM, S. L. Interaction of digoxin and montmorillonite: mechanism of adsorption and degradation. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 68, p. 358-361, 1979.

PORUBCAN, L. S.; SERNA, C. J.; WHITE, J. L.; HEM, S. L. Mechanism of adsorption of clindamycin and tetracycline by montmorillonite. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 67, p. 1081-1087, 1978.

POTTHAST, H.; DRESSMAN, J.; JUNGINGER, H.; MIDHA, K.; OESER, H.; SHAH, V.; VOGELPOEL, H.; BARENDIS, D. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Ibuprofen. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 94, p. 2121-2131, 2005.

QIU, Y.; ZHANG, G. Controlled-Release Dosage Forms. **Handbook of pharmaceutical controlled release technology**, p. 465, 2000.

RAINSFORD, K. D. **Ibuprofen: A critical bibliographic review**. CRC Press, 2003. ISBN 0203362586.

RAMBO, M. K.; FERREIRA, M. Determination of cellulose crystallinity of banana residues using near infrared spectroscopy and multivariate analysis. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 26, p. 1491-1499, 2015.

RINAUDO, M. Chitin and chitosan: Properties and applications. **Progress in Polymer Science**, v. 31, p. 603-632, 2006.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. **Journal of controlled release**, v. 5, p. 37-42, 1987.

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

RODRIGUES, L. A.; FIGUEIRAS, A.; VEIGA, F.; DE FREITAS, R. M.; NUNES, L. C.; DA SILVA FILHO, E. C.; DA SILVA LEITE, C. M. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: a review. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 103, p. 642-51, Mar 1 2013.

RODRIGUES, L. B.; LEITE, H. F.; YOSHIDA, M. I.; SALIBA, J. B.; JUNIOR, A. S. C.; FARACO, A. A. In vitro release and characterization of chitosan films as dexamethasone carrier. **International journal of pharmaceutics**, v. 368, p. 1-6, 2009.

ROMÃO, W.; FRANCO, M. F.; BUENO, M. I. M. S.; DE PAOLI, M.-A. Distinguishing between virgin and post-consumption bottle-grade poly (ethylene terephthalate) using thermal properties. **Polymer Testing**, v. 29, p. 879-885, 2010.

SALCEDO, I.; AGUZZI, C.; SANDRI, G.; BONFERONI, M. C.; MORI, M.; CEREZO, P.; SÁNCHEZ, R.; VISERAS, C.; CARAMELLA, C. In vitro biocompatibility and mucoadhesion of montmorillonite chitosan nanocomposite: A new drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 55, p. 131-137, 2012.

SÁNCHEZ-MARTÍN, M.; SÁNCHEZ-CAMAZANO, M.; SAYALERO, M.; DOMINGUEZ-GIL, A. Physicochemical study of the interaction of montmorillonite with hydralazine hydrochloride, a cardiovascular drug. **Applied clay science**, v. 3, p. 53-61, 1988.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, p. 163-174, 2001.

SILVA, H.; DOS SANTOS, K.; FERREIRA, E. I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, v. 29, p. 776, 2006.

SILVA, R. L. D. **Sistemas de liberação controlada de quitosana contendo antígeno capsular Vi de Salmonella Typhi**. 2012. 99f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Pará, Belém.

SILVA, S. M.; BRAGA, C. R.; FOOK, M. V.; RAPOSO, C. M.; CARVALHO, L. H.; CANEDO, E. L. Application of infrared spectroscopy to analysis of chitosan/clay nanocomposites. **Infrared spectroscopy-materials science, engineering and technology**. Croatia: InTech, p. 43-62, 2012.

SIONKOWSKA, A.; WISNIEWSKI, M.; SKOPINSKA, J.; KENNEDY, C.; WESS, T. Molecular interactions in collagen and chitosan blends. **Biomaterials**, v. 25, p. 795-801, 2004.

SOGIAS, I. A.; WILLIAMS, A. C.; KHUTORYANSKIY, V. V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. **International journal of pharmaceuticals**, v. 436, p. 602-610, 2012.

SONG, Z.; ZHU, W.; LIU, N.; YANG, F.; FENG, R. Linolenic acid-modified PEG-PCL micelles for curcumin delivery. **International journal of pharmaceuticals**, v. 471, p. 312-321, 2014.

SORBY, D. L. Effect of adsorbents on drug absorption I. Modification of promazine absorption by activated attapulгите and activated charcoal. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 54, p. 677-683, 1965.

SORBY, D. L.; LIU, G. Effects of adsorbents on drug absorption II: Effect of an antidiarrhea mixture on promazine absorption. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 55, p. 504-510, 1966.

SOUSA, S. P. **Ciência e tecnologia de argilas**. 1989. ISBN 5604592004276.

TAKAHASHI, T.; YAMADA, Y.; KATAOKA, K.; NAGASAKI, Y. Preparation of a novel PEG–clay hybrid as a DDS material: Dispersion stability and sustained release profiles. **Journal of controlled Release**, v. 107, p. 408-416, 2005.

TALUKDAR, M. M.; MICHOEL, A.; ROMBAUT, P.; KINGET, R. Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. **International journal of pharmaceutics**, v. 129, p. 233-241, 1996.

TAN, D.; YUAN, P.; ANNABI-BERGAYA, F.; LIU, D.; WANG, L.; LIU, H.; HE, H. Loading and in vitro release of ibuprofen in tubular halloysite. **Applied clay science**, v. 96, p. 50-55, 2014.

TAN, W.; ZHANG, Y.; SZETO, Y.-S.; LIAO, L. A novel method to prepare chitosan/montmorillonite nanocomposites in the presence of hydroxy-aluminum oligomeric cations. **Composites science and technology**, v. 68, p. 2917-2921, 2008.

TANG, C.; GUAN, Y.-X.; YAO, S.-J.; ZHU, Z.-Q. Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation. **International journal of pharmaceutics**, v. 473, p. 434-441, 2014.

TENG, W. L.; KHOR, E.; TAN, T. K.; LIM, L. Y.; TAN, S. C. Concurrent production of chitin from shrimp shells and fungi. **Carbohydrate research**, v. 332, p. 305-316, 2001.

TONHI, E.; DE GPLEPIS, A. Obtenção e caracterização de blendas colágeno-quitosana. **Química Nova**, v. 25, p. 943-948, 2002.

TORRES, M. A.; VIEIRA, R. S.; BEPPU, M. M.; SANTANA, C. C. Produção e caracterização de microesferas de quitosana modificadas quimicamente. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 15, 2005.

UTRACKI, L. A. **Clay-containing polymeric nanocomposites**. iSmithers Rapra Publishing,, 2004. ISBN 1859574378.

VAGHANI, S. S.; PATEL, M. M. Hydrogels based on interpenetrating network of chitosan and polyvinyl pyrrolidone for pH-sensitive delivery of repaglinide. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 8, p. 126-135, 2011a.

_____. pH-sensitive hydrogels based on semi-interpenetrating network (semi-IPN) of chitosan and polyvinyl pyrrolidone for clarithromycin release. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 37, p. 1160-1169, 2011b.

VALGAS, S. **Desenvolvimento de um novo sistema de liberação controlada do fármaco enrofloxacina a partir de microesferas de malonilquitosana a ser aplicado em medicina veterinária**. 2005. 139f Tese (Doutorado). Pós-Graduação em Química Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

VARELAS, C. G.; DIXON, D. G.; STEINER, C. A. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. **Journal of controlled release**, v. 34, p. 185-192, 1995.

VASUDEV, S. C.; CHANDY, T.; SHARMA, C. P. Development of chitosan/polyethylene vinyl acetate co-matrix: controlled release of aspirin-heparin for preventing cardiovascular thrombosis. **Biomaterials**, v. 18, p. 375-381, 1997.

VERMA, R. K.; KRISHNA, D. M.; GARG, S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. **Journal of controlled release**, v. 79, p. 7-27, 2002.

VIEIRA, A. P.; BADSHAH, S.; AIROLDI, C. Ibuprofen-loaded chitosan and chemically modified chitosans--release features from tablet and film forms. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 52, p. 107-115, Jan 2013.

VISERAS, C.; CEREZO, P.; SANCHEZ, R.; SALCEDO, I.; AGUZZI, C. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, p. 291-295, 2010.

WANG, Q.; DONG, Z.; DU, Y.; KENNEDY, J. F. Controlled release of ciprofloxacin hydrochloride from chitosan/polyethylene glycol blend films. **Carbohydrate polymers**, v. 69, p. 336-343, 2007.

WANG, S.; JING, Y. Effects of formation and penetration properties of biodegradable montmorillonite/chitosan nanocomposite film on the barrier of package paper. **Applied Clay Science**, v. 138, p. 74-80, 2017.

WANG, S.; SHEN, L.; TONG, Y.; CHEN, L.; PHANG, I.; LIM, P.; LIU, T. Biopolymer chitosan/montmorillonite nanocomposites: preparation and characterization. **Polymer Degradation and Stability**, v. 90, p. 123-131, 2005.

WASHINGTON, C. Drug release from microdisperse systems: a critical review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 58, p. 1-12, 1990.

WHITE, J. L.; HEM, S. L. Pharmaceutical aspects of clay-organic interactions. **Industrial & engineering chemistry product research and development**, v. 22, p. 665-671, 1983.

WONG, T. W. Chitosan and its use in design of insulin delivery system. **Recent patents on drug delivery & formulation**, v. 3, p. 8-25, 2009.

XI, Y.; DING, Z.; HE, H.; FROST, R. L. Infrared spectroscopy of organoclays synthesized with the surfactant octadecyltrimethylammonium bromide. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 61, p. 515-525, 2005.

XU, Y.; REN, X.; HANNA, M. A. Chitosan/clay nanocomposite film preparation and characterization. **Journal of applied polymer science**, v. 99, p. 1684-1691, 2006.

YUAN, Q.; SHAH, J.; HEIN, S.; MISRA, R. Controlled and extended drug release behavior of chitosan-based nanoparticle carrier. **Acta biomaterialia**, v. 6, p. 1140-1148, 2010.

ZHENG, J.; LUAN, L.; WANG, H.; XI, L.; YAO, K. Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system. **Applied Clay Science**, v. 36, p. 297-301, 2007.

ZHONG, S.-P. S. **Layered silicate nanoparticles for controlled delivery of therapeutic agents from medical articles**: Google Patents 2004.

ZOU, P.; YANG, X.; WANG, J.; LI, Y.; YU, H.; ZHANG, Y.; LIU, G. Advances in characterisation and biological activities of chitosan and chitosan oligosaccharides. **Food chemistry**, v. 190, p. 1174-1181, 2016.

APÊNDICE A

Massas dos filmes (pH 1,2)

QIBU						
	Q1	Q2	Q4	Q3	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0312	0,0228	0,0496	0,0266	0,3153	0,1302
QCL50IBU						
	Q1	Q2	Q4	Q3	Filme completo	Filme sem borda
Massa (g)	0,1171	0,1613	0,1584	0,1341	0,7781	0,5717
QCL20IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0639	0,0675	0,0450	0,0529	0,3689	0,2301
QCL10IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0405	0,0458	0,0442	0,0453	0,2950	0,1758

Massas dos filmes (pH 7,2)

QIBU						
	Q1	Q2	Q4	Q3	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0365	0,0384	0,0329	0,0452	0,3100	0,1532
QCL50IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (g)	0,1081	0,1258	0,1532	0,1494	0,6903	0,5361
QCL20IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0586	0,0629	0,0665	0,0700	0,4010	0,2578
QCL10IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0561	0,0404	0,0358	0,0546	0,3184	0,1890

APÊNDICE B

Cálculo de eficiência de encapsulação (EE) e da droga encapsulada (DE)

QIBU

Massa do filme = 130,2mg

Massa do fármaco presente antes do ensaio = $130,2/11 = 12\text{mg}$

Massa do fármaco presente depois do ensaio = 5,58mg

Logo:

$$EE = \frac{12 \text{ mg} - 5,58 \text{ mg}}{12 \text{ mg}} \cong 53,49\%$$

$$DE = \frac{12 \text{ mg} - 5,58 \text{ mg}}{130,2 \text{ mg}} = 4,93\%$$

QCL50IBU

Massa do filme = 571,7mg

Massa do fármaco presente antes do ensaio = $571,7/21 = 27,22\text{mg}$

Massa do fármaco presente depois do ensaio = 3,74mg

Logo:

$$EE = \frac{27,22 \text{ mg} - 3,74 \text{ mg}}{27,22 \text{ mg}} \cong 86,32\%$$

$$DE = \frac{27,22 \text{ mg} - 3,74 \text{ mg}}{571,7 \text{ mg}} = 4,11\%$$

QCL20IBU

Massa do filme = 230,1mg

Massa do fármaco presente antes do ensaio = $230,1/13 = 17,7\text{mg}$

Massa do fármaco presente depois do ensaio = 7,33mg

Logo:

$$EE = \frac{17,7 \text{ mg} - 7,33 \text{ mg}}{17,7 \text{ mg}} \cong 58,58\%$$

$$DE = \frac{17,7 \text{ mg} - 7,33 \text{ mg}}{230,1 \text{ mg}} = 4,50\%$$

QCL10IBU

Massa do filme = 175,8mg

Massa do fármaco presente antes do ensaio = $175,8/12 = 14,65\text{mg}$

Massa do fármaco presente depois do ensaio = 1,816mg

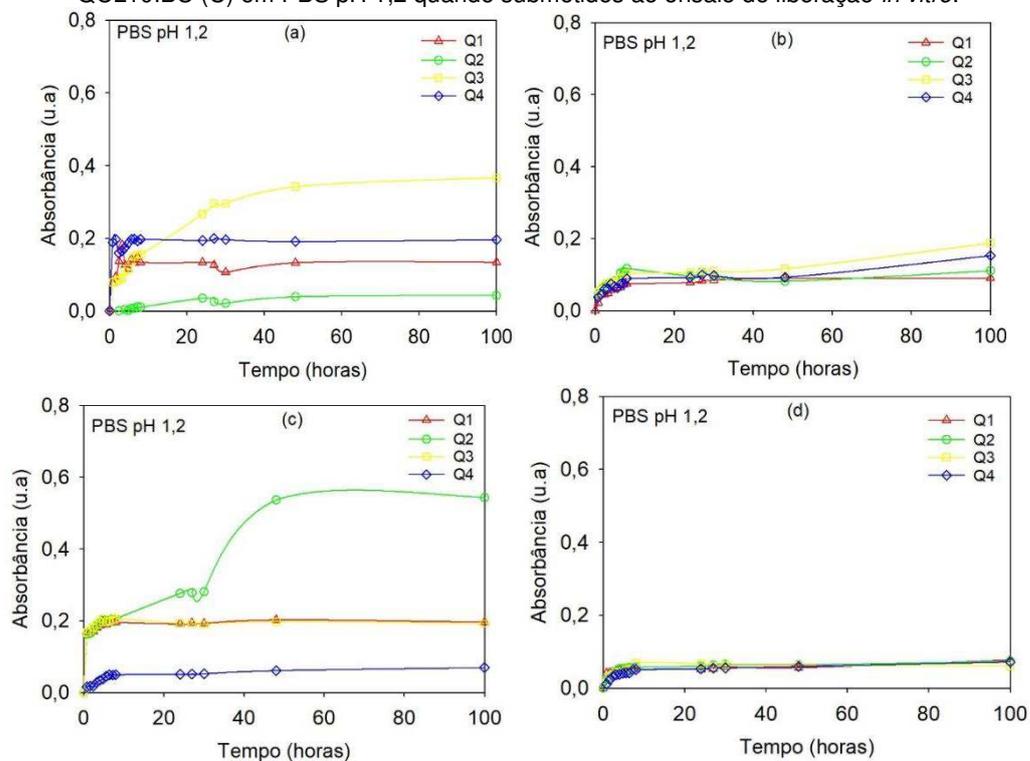
Logo:

$$EE = \frac{14,65 \text{ mg} - 1,816 \text{ mg}}{14,65 \text{ mg}} \cong 87,60\%$$

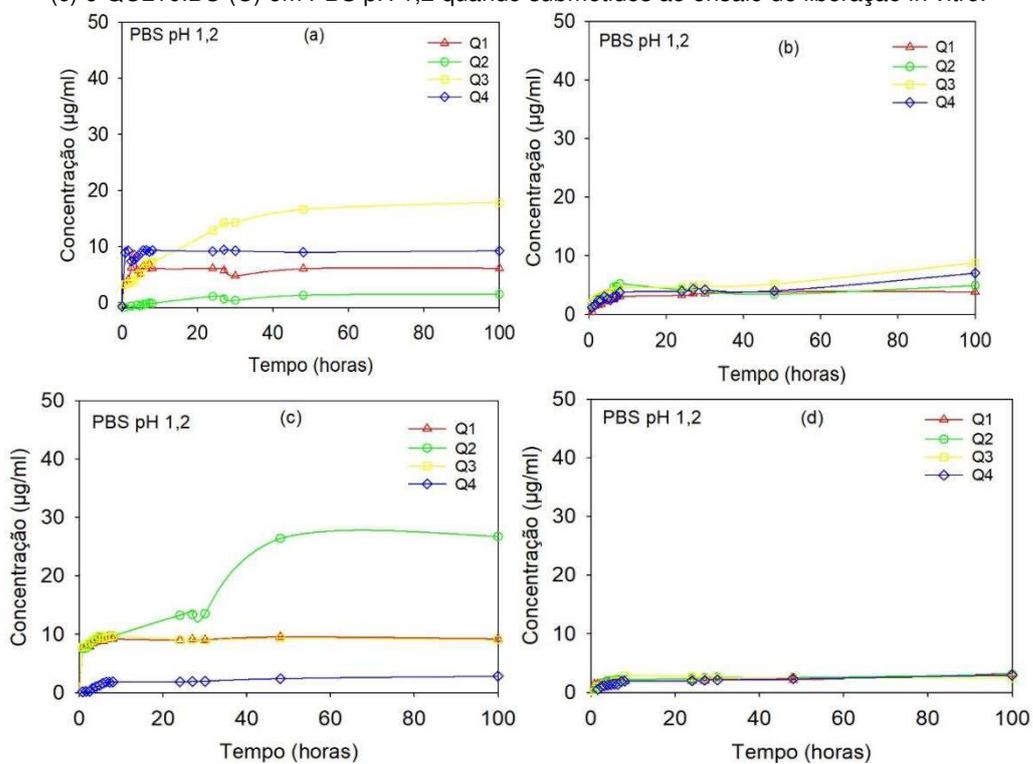
$$DE = \frac{14,65 \text{ mg} - 1,816 \text{ mg}}{175,8 \text{ mg}} = 7,30\%$$

APÊNDICE C

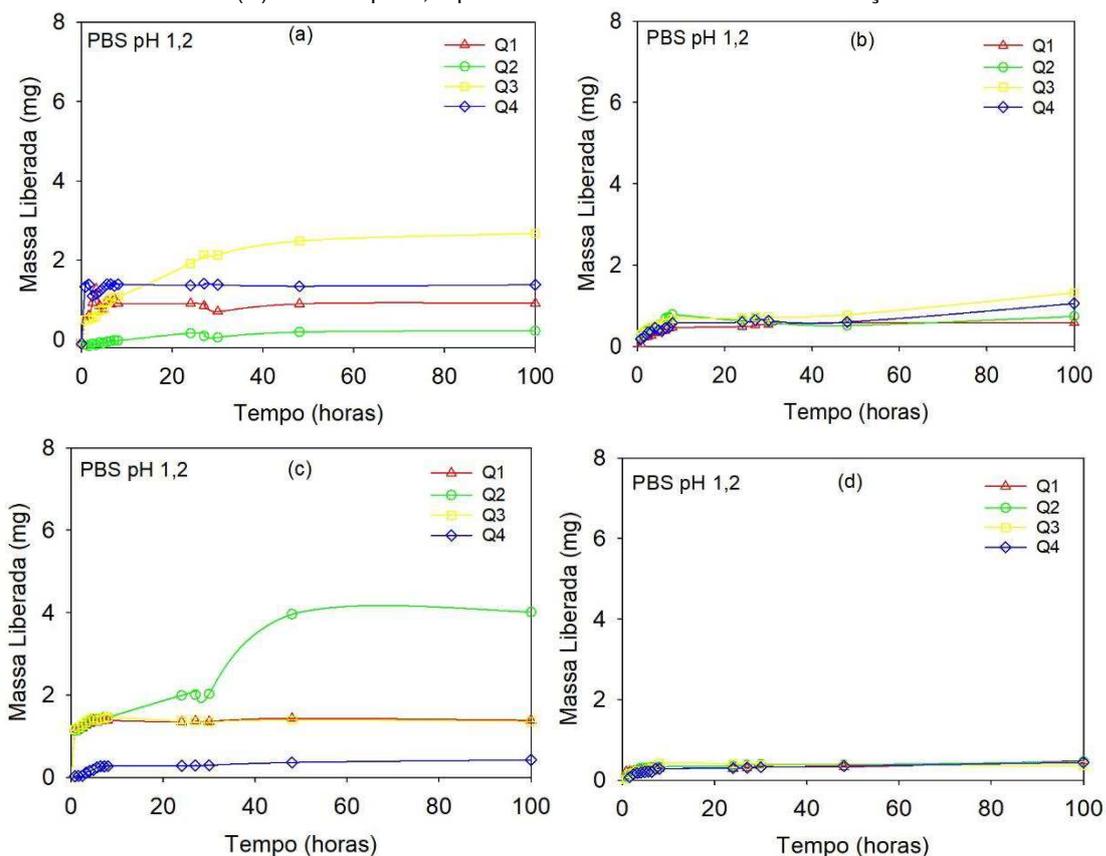
Perfil da absorvância versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (C) em PBS pH 1,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.



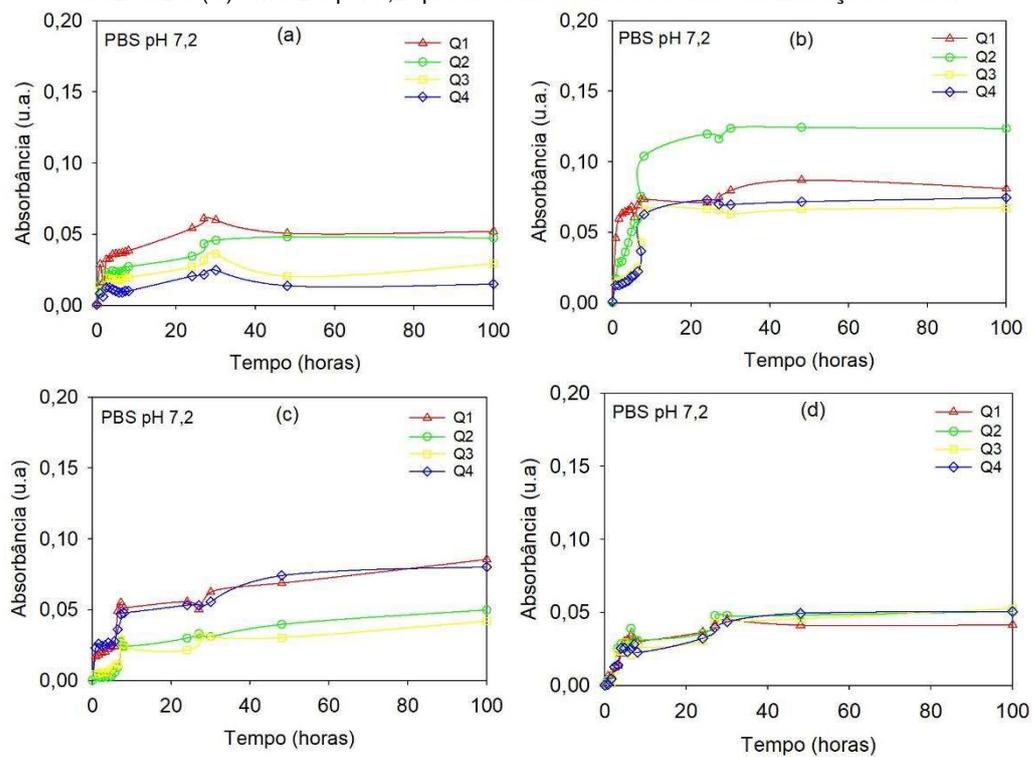
Perfil da concentração liberada versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (C) em PBS pH 1,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.



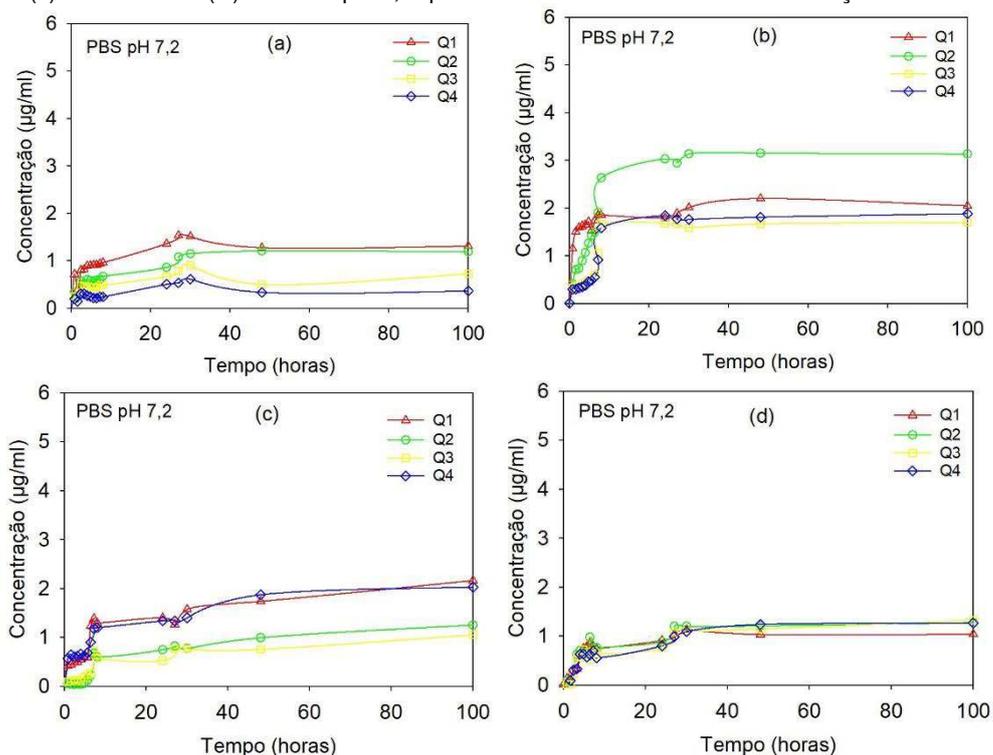
Perfil da massa liberada versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (C) em PBS pH 1,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.



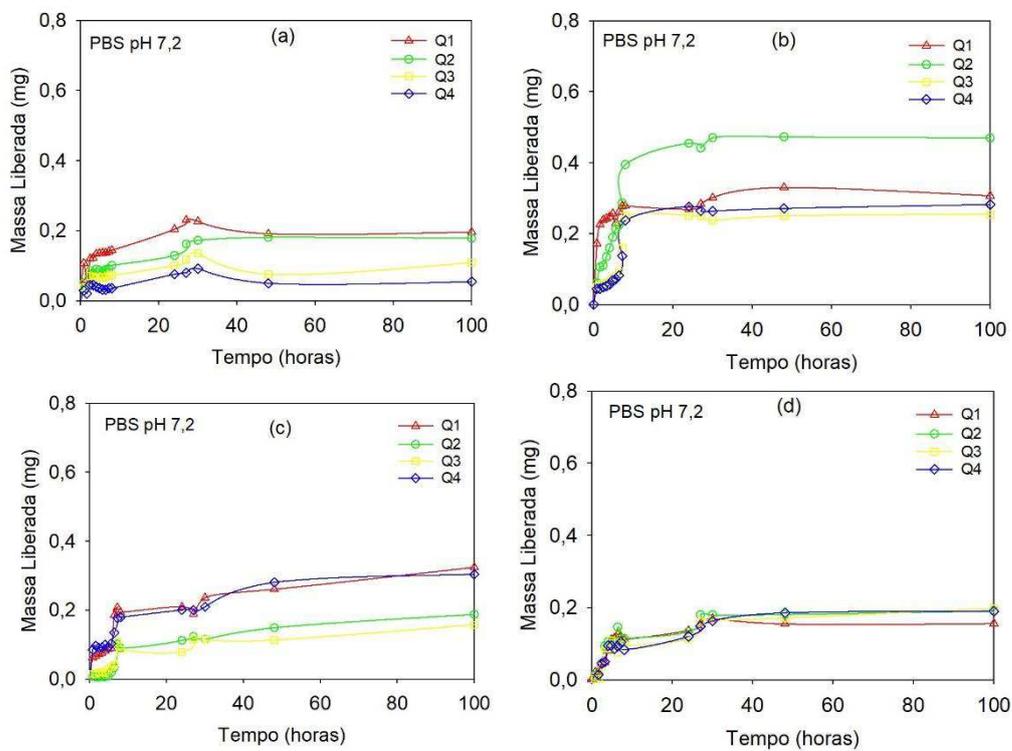
Perfil da absorvância versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (C) em PBS pH 7,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.



Perfil da concentração liberada versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (C) em PBS pH 7,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.



Perfil da massa liberada versus tempo dos quadrantes do filmes de QIBU (a), QCL50IBU (b), QCL20IBU (c) e QCL10IBU (C) em PBS pH 7,2 quando submetidos ao ensaio de liberação *in vitro*.



APÊNDICE D

Cálculos da massa teórica de IBU contida em cada quadrante (Q1, Q2, Q3 e Q4)

Para os filmes submetidos ao ensaio *in vitro* em PBS, pH 1,2 e 7,2, inicialmente foi necessário calcular a massa (g) de ibuprofeno (GP 98 %) presente nos filme QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU, QCL10IBU. Como foi detectado um encapsulamento de 53,49; 86; 58,58 e 87,60% do fármaco respectivamente e sabendo que, em um filme, usou-se 10% em massa de IBU (0,03 g) em relação à massa de quitosana, tem-se a seguinte relação:

Para QIBU:

$$\begin{array}{l} 0,03g * 98\% \text{-----} 100\% \\ x \text{-----} 53,49\% \\ x = 0,016g \end{array}$$

Para QCL20IBU:

$$\begin{array}{l} 0,03g * 98\% \text{-----} 100\% \\ x \text{-----} 58,58\% \\ x = 0,017g \end{array}$$

Para QCL50IBU:

$$\begin{array}{l} 0,03g * 98\% \text{-----} 100\% \\ x \text{-----} 86\% \\ x = 0,025g \end{array}$$

Para QCL10IBU:

$$\begin{array}{l} 0,03g * 98\% \text{-----} 100\% \\ x \text{-----} 87,60\% \\ x = 0,025g \end{array}$$

Assim, obteve-se que em um filme completo de QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU contém 0,016; 0,025; 0,017 e 0,025 g de ibuprofeno encapsulado, respectivamente. A partir deste resultado, foi possível estimar a massa de fármaco presente no filme ao se retirar suas bordas, uma vez que elas não foram utilizadas no ensaio de liberação *in vitro*.

A seguir estão os dados necessários para os cálculos da massa de ibuprofeno presente em cada quadrante dos filmes em suas respectivas soluções de PBS.

pH 1,2						
QIBU						
	Q1	Q2	Q4	Q3	Filme completo	Filme sem borda
Massa (g)	0,0312	0,0228	0,0496	0,0266	0,3153	0,1302

pH 7,4						
QIBU						
	Q1	Q2	Q4	Q3	Filme completo	Filme sem borda
Massa (g)	0,0365	0,0384	0,0329	0,0452	0,3100	0,1532

Para QIBU em PBS pH 1,2

$$0,3153g \text{ ----- } 0,016g$$

$$0,1302g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,0066g$$

Para QIBU em PBS pH 7,2

$$0,3100g \text{ ----- } 0,016g$$

$$0,1532g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,008g$$

Ao se retirar as bordas, teoricamente, obtiveram-se 0,0066 g e 0,008 g de IBU presente nos filmes submetidos ao ensaio *in vitro* em PBS pH 1,2 e 7,2, respectivamente.

Para determinar as proporções de fármaco presente em cada quadrante, foram feitos os cálculos a seguir:

Solução de PBS pH 1,2

Para Q1:

$$0,1302 \text{ ----- } 0,0066g$$

$$0,0312g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00158g \text{ ou } 1,58mg$$

Para Q2:

$$0,1302 \text{ ----- } 0,0066$$

$$0,0228g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00115g \text{ ou } 1,15mg$$

Para Q3:

$$0,1302 \text{ ----- } 0,0066$$

$$0,0496g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00251g \text{ ou } 2,51mg$$

Para Q4:

$$0,1302 \text{ ----- } 0,0066$$

$$0,0266g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00135g \text{ ou } 1,35mg$$

Solução de PBS pH 7,2

Para Q1:

$$0,1532g \text{ ----- } 0,008g$$

$$0,0365g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00190g \text{ ou } 1,90mg$$

Para Q2:

$$0,1532g \text{ ----- } 0,008g$$

$$0,0384g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,002g \text{ ou } 2mg$$

Para Q3:

$$0,1532g \text{ ----- } 0,008g$$

$$0,0329g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00172g \text{ ou } 1,72mg$$

Para Q4:

$$0,1532g \text{ ----- } 0,008g$$

$$0,0452g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00236g \text{ ou } 2,36mg$$

pH 1,2						
QCL50IBU						
	Q1	Q2	Q4	Q3	Filme completo	Filme sem borda
Massa (g)	0,1171	0,1613	0,1584	0,1341	0,7781	0,5717

pH 7,2						
--------	--	--	--	--	--	--

QCL50IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (g)	0,1081	0,1258	0,1532	0,1494	0,6903	0,5361

Para QCL50IBU em PBS pH 1,2

$$0,7781g \text{ ----- } 0,025g$$

$$0,5717g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,018g$$

Para QCL50IBU em PBS pH 7,4

$$0,6903g \text{ ----- } 0,025g$$

$$0,5361g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,019g$$

Ao se retirar as bordas, teoricamente, obtiveram-se 0,018 e 0,019 g de IBU presente nos filmes submetidos ao ensaio *in vitro* em PBS pH 1,2 e 7,2, respectivamente.

Para determinar as proporções de fármaco presente em cada quadrante, foram feitos os cálculos a seguir:

Solução de PBS pH 1,2

Para Q1:

$$0,5717g \text{ ----- } 0,018g$$

$$0,1171g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,0037g \text{ ou } 3,7mg$$

Para Q2:

$$0,5717g \text{ ----- } 0,018g$$

$$0,1613g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,0051g \text{ ou } 5,1mg$$

Para Q3:

$$0,5717g \text{ ----- } 0,018g$$

$$0,1584g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,005g \text{ ou } 5mg$$

Para Q4:

$$0,5717g \text{ ----- } 0,018g$$

$$0,1341g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,0042g \text{ ou } 4,22mg$$

Solução de PBS pH 7,2

Para Q1:

$$0,5361g \text{ ----- } 0,019g$$

$$0,1081g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00383g \text{ ou } 3,83mg$$

Para Q2:

$$0,5361g \text{ ----- } 0,019g$$

$$0,1258g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00445g \text{ ou } 4,45mg$$

Para Q3:

$$0,5361g \text{ ----- } 0,019g$$

$$0,1532g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00542g \text{ ou } 5,42mg$$

Para Q4:

$$0,5361g \text{ ----- } 0,019g$$

$$0,1494g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,0053g \text{ ou } 5,3mg$$

pH 1,2						
QCL20IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0639	0,0675	0,0450	0,0529	0,3689	0,2301

pH 7,2						
QCL20IBU						

	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0586	0,0629	0,0665	0,0700	0,4010	0,2578

Para QCL20IBU em PBS pH 1,2

$$0,3689g \text{ ----- } 0,017g$$

$$0,2301g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,011g$$

Para QCL20IBU em PBS pH 7,2

$$0,4010g \text{ ----- } 0,017g$$

$$0,2578g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,011g$$

Ao se retirar as bordas, teoricamente, obtiveram-se 0,011 g de IBU presente nos filmes submetidos ao ensaio *in vitro* em ambos PBS pH 1,2 e 7,2.

Para determinar as proporções de fármaco presente em cada quadrante, foram feitos os cálculos a seguir:

Solução de PBS pH 1,2

Para Q1:

$$0,2301g \text{ ----- } 0,011g$$

$$0,0639g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00305g \text{ ou } 3,05mg$$

Para Q2:

$$0,2301g \text{ ----- } 0,011g$$

$$0,0675g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00322g \text{ ou } 3,22mg$$

Para Q3:

$$0,2301g \text{ ----- } 0,011g$$

$$0,0450g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00215g \text{ ou } 2,15mg$$

Para Q4:

$$0,2301g \text{ ----- } 0,011g$$

$$0,0529g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00253g \text{ ou } 2,53mg$$

Solução de PBS pH 7,2

Para Q1:

$$0,2578g \text{ ----- } 0,011g$$

$$0,0586g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,0025g \text{ ou } 2,5mg$$

Para Q2:

$$0,2578g \text{ ----- } 0,011g$$

$$0,0629g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00268g \text{ ou } 2,68mg$$

Para Q3:

$$0,2578g \text{ ----- } 0,011g$$

$$0,0665g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,00284g \text{ ou } 2,84mg$$

Para Q4:

$$0,2578g \text{ ----- } 0,011g$$

$$0,0700g \text{ ----- } x$$

$$x = 0,003g \text{ ou } 3mg$$

pH 1,2						
QCL10IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0405	0,0458	0,0442	0,0453	0,2950	0,1758
pH 7,2						
QCL10IBU						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Filme completo	Filme sem borda
Massa (mg)	0,0561	0,0404	0,0358	0,0546	0,3184	0,1890

Para QCL10IBU em PBS pH 1,2

$$\begin{array}{r} 0,295g \text{ -----} 0,025g \\ 0,1758g \text{ -----} x \\ x = 0,015g \end{array}$$

Para QCL10IBU em PBS pH 7,4

$$\begin{array}{r} 0,3184g \text{ -----} 0,025g \\ 0,1890g \text{ -----} x \\ x = 0,015g \end{array}$$

Ao se retirar as bordas, teoricamente, obtiveram-se 0,015 g de IBU presente nos filmes submetidos ao ensaio *in vitro* em ambos PBS pH 1,2 e 7,2.

Para determinar as proporções de fármaco presente em cada quadrante, foram feitos os cálculos a seguir:

Solução de PBS pH 1,2

Para Q1:	Para Q2:	Para Q3:	Para Q4:
0,1758g ----- 0,015g	0,1758g ----- 0,015g	0,1758g ----- 0,015g	0,1758g ----- 0,015g
0,0405g ----- x	0,0458g ----- x	0,0442g ----- x	0,0453g ----- x
x = 0,00345g ou 3,45mg	x = 0,0039g ou 3,90g	x = 0,00377g ou 3,77mg	x = 0,00386g ou 3,86mg

Solução de PBS pH 7,2

Para Q1:	Para Q2:	Para Q3:	Para Q4:
0,1890g ----- 0,015g	0,1890g ----- 0,015g	0,1890g ----- 0,015g	0,1890g ----- 0,015g
0,0561g ----- x	0,0404g ----- x	0,0358g ----- x	0,0546g ----- x
x = 0,0045g ou 4,52mg	x = 0,00320g ou 3,20mg	x = 0,00284g ou 2,84mg	x = 0,00433g ou 4,33mg

APÊNDICE E

Porcentagem de IBU máxima obtida após ensaio de liberação *in vitro*.

A seguir estão listados os dados obtidos anteriormente (Apêndice D) necessários para os cálculos de porcentagem de IBU máxima presente em cada quadrante dos filmes QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU em suas respectivas soluções de PBS.

QIBU										
Massa (mg)	pH 1,2					pH 7,2				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Σm	Q1	Q2	Q3	Q4	Σm
Liberada	1,27	0,22	2,50	1,30	5,29	0,23	0,18	0,14	0,09	0,64
Teórica	1,58	1,15	2,51	1,35	6,59	1,90	2,00	1,72	2,36	7,98

QCL50IBU										
Massa (mg)	pH 1,2					pH 7,2				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Σm	Q1	Q2	Q3	Q4	Σm
Liberada	0,58	0,78	1,32	1,06	3,74	0,33	0,47	0,25	0,28	1,33
Teórica	3,70	5,10	5,00	4,22	18,02	3,83	4,45	5,42	5,30	19

QCL20IBU										
Massa (mg)	pH 1,2					pH 7,2				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Σm	Q1	Q2	Q3	Q4	Σm
Liberada	1,43	4,01	1,46	0,42	7,32	0,32	0,19	0,16	0,30	0,97
Teórica	3,05	3,22	2,15	2,53	10,95	2,5	2,68	2,84	3,00	11,02

QCL10IBU										
Massa (mg)	pH 1,2					pH 7,2				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Σm	Q1	Q2	Q3	Q4	Σm
Liberada	0,48	0,46	0,43	0,44	1,81	0,17	0,19	0,20	0,19	0,75
Teórica	3,45	3,90	3,77	3,86	14,98	4,52	3,20	2,84	4,33	14,89

Como foi obtido que um filme completo de QIBU, QCL50IBU, QCL20IBU e QCL10IBU contém 0,016; 0,025; 0,017 e 0,025 g de ibuprofeno encapsulado, ou seja, 53,49; 86; 58,58 e 87,60% respectivamente (Apêndice C), têm-se:

$$\sum \text{massa teórica} \text{ ----- EE (\%)}$$

$$\sum \text{massa liberada} \text{ ----- x (\%)}$$
QIBU

Para pH 1,2
 6,59mg ----- 53,49%
 5,29mg ----- x
 x = 43%

Para pH 7,2
 7,98mg ----- 53,49%
 0,64mg ----- x
 x = 4,30%

Assim, foram encontrados 43 e 4,3% de IBU máximo liberado pelos filmes de QIBU, respectivamente, nas soluções de PBS pH 1,2 e 7,2.

QCL50IBU

Para pH 1,2
 18,2mg ----- 86%
 3,74mg ----- x
 x = 17,67%

Para pH 7,2
 19mg ----- 86%
 1,33mg ----- x
 x = 6,02%

Assim, foram encontrados 17,67 e 6,02% de IBU máximo liberado pelos filmes de QCL50IBU, respectivamente, nas soluções de PBS pH 1,2 e 7,2.

QCL20IBU

Para pH 1,2
 10,95mg ----- 58,58%
 7,32mg ----- x
 x = 39,16%

Para pH 7,2
 11,02mg ----- 58,58%
 0,97mg ----- x
 x = 5,16%

Assim, foram encontrados 39,16 e 5,16% de IBU máximo liberado pelos filmes de QCL20IBU, respectivamente, nas soluções de PBS pH 1,2 e 7,2.

QCL10IBU

Para pH 1,2
 14,98mg ----- 83,31%
 1,81mg ----- x
 x = 10,07%

Para pH 7,2
 14,89mg ----- 83,31%
 0,75mg ----- x
 x = 4,20%

Assim, foram encontrados 10,07 e 4,20% de IBU máximo liberado pelos filmes de QCL10IBU, respectivamente, nas soluções de PBS pH 1,2 e 7,2.