

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIA E ENGENHARIA DE MATERIAIS**

Karine Modolon Zepon

**FABRICAÇÃO POR EXTRUSÃO DE DISPOSITIVOS
POLIMÉRICOS PARA LIBERAÇÃO DE ANTIBIÓTICO
VISANDO APLICAÇÕES MÉDICAS**

Florianópolis

2011

Karine Modolon Zepon

**FABRICAÇÃO POR EXTRUSÃO DE DISPOSITIVOS
POLIMÉRICOS PARA LIBERAÇÃO DE ANTIBIÓTICO
VISANDO APLICAÇÕES MÉDICAS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Gean Vitor Salmoria

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Kanis

Florianópolis

2011

Karine Modolon Zepon

**FABRICAÇÃO POR EXTRUSÃO DE DISPOSITIVOS
POLIMÉRICOS PARA LIBERAÇÃO DE ANTIBIÓTICO
VISANDO APLICAÇÕES MÉDICAS**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais.

Florianópolis, 15 de setembro de 2011.

Prof. Gean Vitor Salmoria, Dr.
Orientador

Prof. Luiz Alberto Kanis, Dr.
Co-Orientador

Prof. Dr. Carlos Augusto Silva de Oliveira, Dr.
Coordenador PGMAT

Banca Examinadora:

Prof. Carlos Henrique Ahrens, Dr.

Prof. Carlos Rodrigo de Mello Roesler, Dr.

Prof. Guilherme Mariz de Oliveira Barra, Dr.

*“Comecei tentando provar, em alguns momentos quis parar e hoje é por vocês
que almejo continuar”*

***Dedico este trabalho a minha família e a todos que não hesitaram em me
apoiar. A vocês meu eterno agradecimento.***

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a *Ele*, que me possibilitou esta etapa concretizar.

Ao Professor Gean Salmoria, obrigado pela oportunidade e orientação.

Ao meu co-orientador e *Mestre* de longa data, Luiz Kanis, que não mediu esforços para que eu concluísse essa e tantas outras etapas na minha vida acadêmica, e que hoje tenho como meu grande exemplo de professor, pesquisador e profissional. Luiz, muito Obrigado!

A Prof. Gilmene Bianco, pela amizade que perdura desde os tempos de iniciação científica. Obrigada por despertar este lado pesquisadora em mim.

Aqueles que compõem ou compuseram o “mundo cimjectiano”, em especial, ao Fernandinho (vulgo *my hero*), Alessandra, Nathália, Beto, Paggi, Aldren, Peixoto, Renan, Juh e Priscila.

Ao grupo TECFARMA, aonde tudo começou e de onde guardo boas lembranças e amigos, começando pelo “povo das antigas” Juh Bergman, Jorge e Nordestino e dando continuidade ao “povo atual”, Ellen, Talita e a Morgana. Obrigada sempre estarem dispostos a me ajudar.

Não poderia deixar de agradecer pela amizade, e no caso da Carla pelas caronas de “nave”, a Ida, ao Vitor, a Clarissa, Fernanda, Sílvia, Cláudia, Jaira, Jennifer, Vanesa e a Salete.

E por fim, porém não menos importante, queria agradecer as minhas mães, Ivanir e Tia Tereza, Tio Furba, meu irmão Kleber e minha cunhada Joanise, bem como meus primos Samuel, Sara, Vagner e Adriana.

A meu sobrinho Vinicius, minha alegria em todos os momentos.

Enfim, a todos aqueles que direta ou indiretamente me auxiliaram na realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos.

Ao Rogério, secretário do PGMAT, sempre prestativo.

A CAPES pela bolsa concedida.

*"Sonhe com o que você quiser. Vá para onde você queira ir.
Seja o que você quer ser, porque você possui apenas uma vida
e nela só temos uma chance de fazer aquilo que queremos.
Tenha felicidade bastante para fazê-la doce. Dificuldades
para fazê-la forte. Tristeza para fazê-la humana. E
esperança suficiente para fazê-la feliz."*

Clarice Lispector

RESUMO

O intento inicial deste trabalho fez-se na escolha de uma técnica de fabricação que englobasse produção, qualidade e custo, visando desenvolver um dispositivo para aplicação no tratamento de queimaduras. A seleção dos materiais e técnica de fabricação envolveu o emprego de conceitos relacionados ao ciclo de desenvolvimento de produto, a fim de melhor atender os requisitos e necessidades do produto. Diante disto, foram fabricadas por extrusão amostras contendo amido-celulose puro bem como a mistura deste com sulfadiazina de prata, antibiótico de amplo espectro de ação. Os resultados referentes às propriedades térmicas dos materiais puros possibilitaram estabelecer as variáveis e os níveis a serem empregados no planejamento fatorial 3k completo, permitindo avaliar estatisticamente a influência das variáveis e suas interações sob as propriedades mecânicas e microestruturais das amostras. As análises micrográficas obtidas por MEV e MOLP revelaram a característica amorfa de ambos, fármaco e polímero quando puros, além da presença de partículas de amido não plastificadas e do aumento na porosidade das amostras extrudadas com o aumento na velocidade da rosca. Ainda, foi possível observar a presença de sulfadiazina de prata recristalizada após sua extrusão com o amido-celulose, sendo sua natureza química confirmada por EDS. As análises de DSC vieram a corroborar os resultados obtidos nas análises micrográficas no tocante a característica amorfa dos materiais quando puros, no entanto, após extrudadas, todas as amostras apresentaram um pico de fusão em aproximadamente 252°C decorrente da fusão das partículas recristalizadas do fármaco. Para os ensaios quasi-estáticos de flexão, de modo geral, o aumento da velocidade de rosca refletiu numa redução nos valores médios de tensão máxima e deformação na ruptura das amostras extrudadas contendo polímero puro bem como aquelas contendo fármaco. Para os ensaios dinâmicos mecânicos, o aumento na velocidade da rosca promoveu um aumento nos valores de módulo E' , $\tan \delta$ e T_g , sendo este comportamento percebido nas amostras de amido-celulose puro e com sulfadiazina de prata. As análises de TGA e CCDAE não revelaram a presença de subprodutos decorrente da degradação do polímero ou do fármaco, sendo a manutenção das propriedades farmacológicas da sulfadiazina de prata confirmada nos ensaios de atividade antibacteriana.

Palavras-chave: Extrusão; Biopolímero; Antibiótico.

ABSTRACT

The initial intent of this work has focused in the choice of a manufacturing technique that encompasses production, quality and cost in order to develop a device for application in the treatment of burns. The selection of materials and manufacturing technique involved the use of concepts related to product development cycle in order to fill the requirements and product needs. With that, were manufactured by hot melt extrusion, samples containing starch-cellulose pure and mixture of silver sulfadiazine, antibiotic with broad-spectrum action. The results concerning the thermal properties of pure materials, allowed set variables and levels to be used in 3k factorial design, allowing to statistically evaluate the influence of variables and their interactions on the mechanical and microstructure properties. The micrographs analysis obtained by SEM and MOLP revealed the characteristic amorphous of drug and polymer pure as well as the presence on non-plasticized starch particles. Moreover the increase in screw speed employed to increase the size and degree of porosity of the samples extruded. In addition, was possible observe the presence of silver sulfadiazine recrystallized after being extruded with starch-cellulose, and its chemical nature was confirmed by EDS. The DSC analysis came to corroborate the results in relation to micrographic analysis as to characteristic amorphous of materials when pure, however, the curves of extruded samples showed an endothermic peak at about 252°C due to melting of recrystallized particles of the drug. For the quasi-static tests, in general, increasing the screw speed was reflected in a reduction in the average values of the ultimate strength and failure deformation of extruded samples containing pure polymer as well as those containing drug. For the dynamic tests, the increase in the screw speed values promoted an increase in modulus E' , $\tan \delta$ and T_g , this behavior is seen in samples of starch-cellulose pure and with silver sulfadiazine. The HPTLC and TGA analysis did not reveal the presence of subproduct resulting from the thermal degradation of the polymer or the drug, and the maintenance of the pharmacological properties of silver sulfadiazine was confirmed in tests of antibacterial activity.

Keywords : Extrusion; Biopolymers; Antibiotic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química das moléculas de amilose e amilopectina (MORAES, 2009).	39
Figura 2: Estrutura química da celulose (MULLER et al., 2006).	41
Figura 3: Mecanismos de degradação em sistemas poliméricos (WINZENBURGA et al., 2004).	46
Figura 4: Micrografias de amostras de Mater Bi [®] Y101U: (1a) Superfície antes da biodegradação; (1b) Superfície depois de 12 meses; (2a) Fratura antes da biodegradação; (2b) Fratura depois de 15 meses (ALVAREZ et al., 2006).	47
Figura 5: Perfis hipotéticos de liberação de fármaco a partir dos sistemas de liberação controlada, prolongada e convencional (AULTON, 2005).	49
Figura 6: Sistemas de liberação tipo (a) Reservatório e (b) Monolítico ou matricial (MARKLAND & YANG, 2002).	50
Figura 7: Representação esquemática de uma extrusora de rosca única (MANRICH, 2005).	54
Figura 8: Micrografias ópticas da amostra fabricada empregando uma temperatura de 100°C e velocidade de rosca 20 rpm com os seguintes tempos de residência (segundos): (a) 55; (b) 100; (c) 145; (d) 285 (LIU et al., 2010).	61
Figura 9: Micrografias ópticas da amostra fabricada empregando uma temperatura de 110°C e velocidade de rosca 100 rpm com os seguintes tempos de residência (segundos): (a) 55; (b) 100; (c) 145; (d) 285 (LIU et al., 2010).	61
Figura 10: Esquema representativo da metodologia empregada para o desenvolvimento do trabalho.	63
Figura 11: Estrutura química do produto comercial Mater Bi [®] Y101U (BASTIOLI, 1998).	66
Figura 12: Estrutura química da sulfadiazina de prata (USP, 2007).	68

Figura 13: Formas geométricas das amostras utilizadas neste trabalho, sendo (a) um sistema matricial elíptico e (b) um filme transdérmico...	80
Figura 14: Curva de TGA e DrTGA da amostra de amido-celulose puro.	81
Figura 15: Curvas de TGA e DrTGA da amostra de sulfadiazina de prata.....	82
Figura 16: Curvas de DSC para: (a) amostra de amido-celulose dessecada; (b) amostra de amido-celulose não dessecada.	83
Figura 17: Micrografia das partículas de Sulfadiazina de Prata.....	85
Figura 18: Micrografia da amostra de amido-celulose puro: (a) superfície; (b) superfície fraturada.....	85
Figura 19: Micrografias ópticas de luz polarizada: (a) partículas de sulfadiazina de prata; (b) amido-celulose puro com aumento de 100 vezes.....	86
Figura 20: Diagramas de Pareto e gráficos de efeitos principais para: (a) amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata; (b) amido-celulose puro para as variáveis investigadas.....	87
Figura 21: Micrografias ópticas das amostras de amido-celulose /sulfadiazina de prata com aumento de 100 vezes.....	89
Figura 22: Micrografias obtidas por MEV das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata submetidas à fratura criogênica com aumento de 100x.	91
Figura 23: Micrografias obtidas por MEV das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata submetidas à fratura criogênica com aumento de 2000x.....	92
Figura 24: Micrografias obtidas por MEV referentes à superfície das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata com aumento de 100x.	93
Figura 25: Espectros de FTIR: (a) AMSDAg 160-40; (b) AMSDAg 160-60; (c) AMSDAg 160-80; (d) AMSDAg 175-40; (e) AMSDAg 175-60;	

(f) AMSDAg 175-80; (g) AMSDAg 190-40; (h) AMSDAg 190-60; (i) AMSDAg 190-80; (j) Amido-celulose puro; (l) Sulfadiazina de prata pura.....	94
Figura 26: Espectros de FTIR: (a) AMSDAg 160-80; (b) AMSDAg 175-80; (c) AMSDAg 190-80; (d) Sulfadiazina de prata pura.	95
Figura 27: Curvas de tensão <i>versus</i> deformação das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata e amido-celulose puro em função da temperatura de extrusão e velocidade de rosca.....	97
Figura 28: Diagramas de Pareto e gráficos de efeitos principais das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata para as variáveis investigadas.....	100
Figura 29: Módulo E' e Tan δ das amostras de amido-celulose puro em função da temperatura de extrusão e velocidade de rosca.....	101
Figura 30: Módulo de armazenamento e tangente de perda para amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudada a 160°C em velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm.	103
Figura 31: Módulo de armazenamento e tangente de perda para amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudada a 175°C em velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm.	104
Figura 32: Módulo de armazenamento e tangente de perda para amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudada a 190°C em velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm.	105
Figura 33: Diagramas de Pareto e gráficos de efeitos principais das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata para as variáveis investigadas.....	106
Figura 34: Curvas de TGA e DrTGA para sulfadiazina de prata pura e amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata..	108
Figura 35: Curvas de DSC para: (a) Sulfadiazina de prata pura; (b) amostra extrudada de amido-celulose puro; (c) amostra extrudada de amido-celulose/sulfadiazina de prata.....	109

- Figura 36: Curvas de DSC para: (a) Sulfadiazina de prata pura; (b) Amido-celulose puro; (c) AMSDAg 160-40; (d) AMSDAg 160-60; (e) AMSDAg 160-80; (f) AMSDAg 175-40; (g) AMSDAg 175-60; (h) AMSDAg 175-80; (i) AMSDAg 190-40; (j) AMSDAg 190-60; (l) AMSDAg 190-80 na faixa de temperatura de 190 a 330°C.....110
- Figura 37: Sobreposição dos espectros de absorção na região do UV referente à sulfadiazina de prata não extrudada e extrudada e 190°C e 80 rpm. Comprimento de onda máximo, 254 nm112
- Figura 38: Densitograma (detecção em 254 nm) da separação em CCDAE para: (a) amido-celulose extrudado; (b) amido-celulose não extrudado; (c) AMSDAg 160-40; (d) AMSDAg 160-60; (e) AMSDAg 160-80; (f) AMSDAg 175-40; (g) AMSDAg 175-60; (h) AMSDAg 175-80; (i) AMSDAg 190-40; (j) AMSDAg 190-60; (l) AMSDAg 190-80; (m) Sulfadiazina de prata pura.....113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades físicas do amido-celulose (nome comercial Mater Bi [®] Y101U) (BASTIOLI, 1998).	67
Tabela 2: Limites inferiores e superiores das variáveis de processamento.	71
Tabela 3: Planejamento fatorial 3k completo.	71
Tabela 4: Matriz da casa de qualidade do projeto.	79
Tabela 5: Principais estágios envolvidos na degradação do amido-celulose.	82
Tabela 6: Propriedades mecânicas das amostras extrudadas de amido-celulose puro.	96
Tabela 7: Propriedades mecânicas das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata.	98
Tabela 8: Valores de transição vítrea e Tan δ das amostras de amido-celulose puro.	102
Tabela 9: Valores de transição vítrea e Tan δ das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata.	105
Tabela 10: Entalpias de fusão e pico de fusão para a sulfadiazina de prata incorporada nas amostras extrudadas de amido-celulose.	112
Tabela 11: Resumo dos dados obtidos por CCDAE.	114
Tabela 12: Atividade antibacteriana das amostras extrudadas.	115

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- % – Porcentagem
~ – Aproximadamente
°C – Grau Celsius
°C.min⁻¹ – Grau Celsius por minuto
µg – Micrograma
µL – Microlitros
µm – Micrometro
3D – Tridimensional
AMSDAg – Amido-celulose/sulfadiazina de prata
ANOVA – Análise de Variância
ASTM – *American Society for Testing and Materials*
ATCC – *American Type Culture Collection*
CCDAE – Cromatógrafo de Camada Delgada de Alta Eficiência
cm³.min⁻¹ – Centímetro cúbico por minuto
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
DR-X – Difração de Raio-X
DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial
E' – Módulo de armazenamento
EVA – Etileno Vinil Acetato
FDA – *Food and Drug Administration*
Força G – Força gravitacional
FTIR – Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
g – Grama
g.mL⁻¹ – Grama por mililitro
g.mol⁻¹ – Grama por mol
g/cm³ – Gramas por centímetro cúbico
PEAD – Poli Etileno Alta Densidade
Hz – Hertz
IUPAC – *International Union of Pure and Applied Chemistry*
L/D – Razão do comprimento com o diâmetro
MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura
mg – Miligramas
mg.mL⁻¹ – Miligramas por mililitros
min – Minutos
mL – Mililitros
mm – Milímetros
MOLP – Microscopia Óptica de Luz Polarizada
MPa – Mega Pascal
N – Newton

N.min⁻¹ – Newton por minuto
nm – Nanômetros
p – Nível de significância
PABA – Ácido *para*-Aminobenzóico
PCL – Poli Caprolactona
PEG – Poli Etileno Glicol
PGA – Poli Ácido Glicólico
PHB – Poli β-Hidroxi butirato
PLA – Poli Ácido Lático
PLGA – Poli Ácido Lático-co-Ácido Glicólico
Psi – Libra-força por centímetro quadrado
PVP – Poli Vinil-Pirrolidina
 Q – Intumescimento
Rf – Fator de retenção
RPM – Rotações Por Minuto
SLF – Sistemas de Liberação do Fármaco
SLS – Sinterização Seletiva a Laser
SUS – Sistema Único de Saúde
Tan δ – Tangente de perda
T_g – Temperatura de transição vítrea
TGA – Análise Termogravimétrica
T_m – Temperatura de fusão
T_{pico} – Temperatura do pico
TSB – Caldo Triptona Soja
UFC – Unidades Formadoras de Colônia
USP – *United States Pharmacopeia*
UV – Ultra Violeta
v – Volume
W_d – Peso inicial
W_s – Peso final
α – Alfa

SUMÁRIO

RESUMO	I
ABSTRACT	III
LISTA DE FIGURAS	V
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XI
1 INTRODUÇÃO	29
1.1 OBJETIVOS	33
1.1.1 Objetivo Geral	33
1.1.2 Objetivos Específicos	33
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	35
2.1 BIOMATERIAIS	35
2.2 POLÍMEROS.....	36
2.3 BIOPOLÍMEROS.....	38
2.3.1 Amido	39
2.3.2 Celulose	40
2.3.3 Propriedades da blenda de amido-celulose	42
2.3.3.1 Propriedade de barreira	42
2.3.3.2 Intumescimento e perda de massa.....	42
2.3.3.3 Propriedades mecânicas.....	44
2.3.3.4 Biodegradação	45
2.4 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO	48
2.4.1 Mecanismo de liberação do fármaco	51
2.5 EXTRUSÃO	52
2.5.1 Extrusão	53
2.5.2 Aplicação da extrusão na área farmacêutica	57
3 MATERIAIS E MÉTODOS	63
3.1 PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO	63
3.1.1 Projeto Informacional	64
3.1.1.1 Estabelecimento das necessidades do produto.....	64
3.1.2 Projeto conceitual	65
3.1.2.1 Pesquisa de alternativas de soluções	65
3.1.3 Projeto Preliminar	66
3.1.3.1 Seleção do polímero	66
3.1.3.2 Seleção do fármaco	67
3.2 MÉTODOS.....	68
3.2.1 Caracterização do amido-celulose e da sulfadiazina de prata pura	68
3.2.1.1 Caracterização térmica do amido-celulose e sulfadiazina de prata.....	68
3.2.1.2 Determinação do teor de umidade do amido-celulose....	69

3.2.1.3	Microscopia eletrônica de varredura.....	69
3.2.1.4	Micrografia óptica de luz polarizada	70
3.2.2	Caracterizações das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata	70
3.2.2.1	Pré-secagem dos materiais	70
3.2.2.2	Mistura do amido-celulose e sulfadiazina de prata.....	70
3.2.2.3	Definição dos parâmetros de processamento.....	70
3.2.2.4	Fabricação das amostras por extrusão.....	72
3.2.2.5	Microscopia óptica de luz polarizada.....	72
3.2.2.6	Microscopia eletrônica de varredura.....	72
3.2.2.7	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier.....	72
3.2.2.8	Ensaio mecânicos.....	73
3.2.2.9	Caracterização térmica	73
3.2.2.10	Doseamento da sulfadiazina de prata por cromatografia de camada delgada de alta eficiência.....	74
3.2.2.10.1	<i>Preparo da solução padrão de sulfadiazina de prata</i>	<i>74</i>
3.2.2.10.2	<i>Curva analítica da sulfadiazina de prata.....</i>	<i>74</i>
3.2.2.10.3	<i>Preparo da amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata.....</i>	<i>75</i>
3.2.2.10.4	<i>Procedimento cromatográfico</i>	<i>75</i>
3.2.2.11	Avaliação da atividade antibacteriana das amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata.....	76
3.2.2.11.1	<i>Preparação do meio de cultura ágar Müller-Hinton</i>	<i>76</i>
3.2.2.11.2	<i>Microorganismos e padronização do inóculo</i>	<i>76</i>
3.2.2.11.3	<i>Determinação do halo de inibição de crescimento bacteriano</i>	<i>77</i>
3.2.2.12	Análise estatística	77
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	79
4.1	DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO	79
4.1.1	Matriz da casa da qualidade do produto	79
4.1.2	Produtos obtidos.....	80
4.2	CARACTERIZAÇÕES DOS MATERIAIS PUROS.....	80
4.2.1	Caracterização térmica do amido-celulose e sulfadiazina de prata.....	80
4.2.2	Determinação do teor de umidade do amido-celulose.....	84
4.2.3	Microscopia eletrônica de varredura	84
4.2.4	Micrografia óptica de luz polarizada.....	86

4.3 CARACTERIZAÇÕES DAS AMOSTRAS EXTRUDADAS DE AMIDO-CELULOSE/SULFADIAZINA DE PRATA	86
4.3.1 Amostras extrudadas de amido-celulose puro e amido-celulose/sulfadiazina de prata.....	86
4.3.2 Microscopia óptica de luz polarizada.....	88
4.3.3 Microscopia eletrônica de varredura.....	90
4.3.4 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier	94
4.3.5 Caracterização mecânica das amostras extrudadas	96
4.3.5.1 Ensaio quasi-estáticos	96
4.3.5.2 Ensaio dinâmicos.....	100
4.3.6 Caracterização térmica das amostras extrudadas.....	107
4.3.6.1 Análise Termogravimétrica (TGA).....	107
4.3.6.2 Calorimetria Diferencial de varredura (DSC).....	109
4.3.7 Avaliação da estabilidade e porcentagens de recuperação da sulfadiazina de prata incorporada na matriz extrudada de amido-celulose	112
4.3.8 Avaliação da atividade antibacteriana das amostras extrudadas.....	115
5 CONCLUSÕES	117
6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	119
7 REFERÊNCIAS.....	121

1 INTRODUÇÃO

A visão terapêutica moderna engloba uma nova postura diante da prevenção, manipulação e controle de patologias evidenciado no contexto multidisciplinar adotado pela comunidade científica e indústria, sendo esta atitude válida e premente diante das exigências do mercado atual no que se refere ao desenvolvimento de produtos que agreguem, de modo geral, segurança e processabilidade.

Essa demanda de produtos no mercado que disponham da junção das propriedades acima mencionadas, vem fomentando o estudo, desenvolvimento e aplicação dos biomateriais. Num sentido amplo, biomateriais se caracterizam como todas e quaisquer substâncias, excetuando-se as drogas, que possibilitem serem aplicadas como um todo ou parte integrante de um sistema no intento de tratar, ampliar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função corporal (SOARES et al., 2005; HUTMACHER, 2000).

Portanto, biomateriais podem englobar materiais metálicos, cerâmicos e poliméricos, na condição destes preencherem os requisitos necessários para assim serem classificados. Dos diferentes representantes de biomateriais, os polímeros vêm ganhando notoriedade nas últimas décadas, em especial os biopolímeros, por disporem de características como biodegradabilidade, biocompatibilidade, processabilidade e obtenção a partir de fontes renováveis (OH et al., 2009).

Frente a este panorama, surgem novos produtos compostos por biopolímeros com características e aplicações diversificadas na área médica e farmacêutica, no que se refere à possibilidade de regeneração ou substituição de tecidos, na fabricação de dispositivos de fixação mecânica e sistemas de liberação modificada de fármacos (MULLER et al., 2006; PEREIRA et al., 1998; CHEUNG et al., 2007).

O crescimento no emprego de biopolímeros para a fabricação de sistemas de liberação modificada de fármacos advém principalmente da sua versatilidade, permitindo modular de maneira controlada ou prolongada a liberação do fármaco em um local específico, assegurando-lhe maior eficácia e segurança. Cabe ressaltar, que a disponibilidade apresentada pelos biopolímeros mediante o uso de diferentes técnicas de fabricação, lhes confere diferentes possibilidades de *design* para as formas farmacêuticas, estando essas destinadas a aplicação oral, parenteral ou tópica (ZALFEN et al., 2008; AULTON, 2005; CHENG et al., 2010).

Dentre as técnicas de fabricação comumente empregadas na indústria para a elaboração das diferentes formas farmacêuticas, pode-se destacar a evaporação de solventes (spray-drying), vazamento (casting), moldagem por compressão ou injeção e extrusão via úmida ou a quente (DOUGLAS et al., 2010; REPKA et al., 2005; DONG et al., 2008; CHOKSHI & ZIA, 2004).

A extrusão, técnica originalmente desenvolvida e empregada na indústria de plásticos, vem nos últimos anos sendo inserida na indústria farmacêutica com sucesso, visto sua versatilidade em produzir grânulos, filmes e sistemas implantáveis, podendo também ser utilizada para a elaboração de dispersões e soluções sólidas (BREITENBACH, 2002).

Na extrusão as diferentes etapas de processamento (mistura, fusão, homogeneização e conformação) são executadas de maneira contínua, dispondo assim de vantagens perante as técnicas tradicionais no que se refere ao fato de ser um processo anidro, evitando assim que haja a degradação hidrolítica dos materiais susceptíveis a tal, além de requerer poucas etapas de processamento até a obtenção do produto final otimizando, deste modo, tempo e custo de produção (VERHOEVEN et al., 2009; SCHILLING et al., 2010; DOUGLAS et al., 2010; REPKA et al., 2005).

Tais vantagens relativas ao emprego da extrusão têm atraído o interesse da comunidade científica, visando agregar ao processo atributos tecnológicos que reflitam na elaboração de produtos que apresentem de maior desempenho e aplicabilidade. Mediante este cenário, inúmeros são os trabalhos na área médica e farmacêutica que empregam a técnica de extrusão visando aumentar a solubilidade de fármacos pouco solúveis em meio aquoso, através da elaboração de dispersões sólidas (LEUNER & DRESSMAN, 2000; LIU et al., 2010; VISSER et al., 2010), no desenvolvimento de sistemas transdérmicos para aplicação local (REPKA et al., 2005), sistemas farmacêuticos de uso oral (ALMEIDA et al., 2011) bem como sistemas implantáveis (DOUGLAS et al., 2010).

Aspectos relacionados à influência dos parâmetros de processamento relativos à extrusão nas propriedades finais dos sistemas farmacêuticos também tem sido avaliados (VERHOEVEN et al., 2008; SCHILLING et al., 2010; LYONS et al., 2008) e comparados as propriedades associadas ao emprego de outras técnicas de fabricação (DONG et al., 2008; CROWLEY et al., 2004).

Em sintonia ao que foi anteriormente exposto, o Laboratório de Projeto e Fabricação de Componentes de Plástico Injetados (CIMJECT) vem explorando com sucesso as possibilidades atreladas ao uso de

polímeros biodegradáveis e ao emprego de técnicas de fabricação comumente usadas na indústria de plástico, na elaboração de sistemas aplicáveis a área médica e farmacêutica, conforme visto nos trabalhos desenvolvidos por KLAUSS (2010) e DABBAS (2006).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem por objetivo geral a fabricação e caracterização de dispositivos poliméricos para liberação de fármaco, obtidos por extrusão.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Selecionar os materiais aplicando a matriz da casa da qualidade para prover a organização das etapas envolvidas na fabricação e caracterização das amostras extrudadas.
- Investigar o processo de fabricação estabelecendo as condições e combinações dos parâmetros de processamento empregando planejamento fatorial 3k completo.
- Avaliar a influência da composição e das condições de processamento sob a microestrutura e as propriedades térmicas e mecânicas das amostras extrudadas.
- Verificar a estabilidade do fármaco incorporado na amostra extrudada.
- Avaliar estatisticamente os resultados visando otimizar o processo de fabricação dessas amostras.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 BIOMATERIAIS

Segundo a Conferência de Consenso em Biomateriais para Aplicações Clínicas realizada em 1982, os biomateriais são definidos como “toda substância (com exceção de drogas ou fármacos) ou combinação de substâncias, de origem natural ou sintética, que durante um período de tempo indeterminado são empregados como um todo ou parte integrante de um sistema para tratamento, ampliação ou substituição de quaisquer tecidos, órgãos ou funções corporais” (WILLIAMS, 1987), podendo servir como veículo, suporte ou como estimulador para o crescimento de novos tecidos (SOARES et al., 2005; HUTMACHER, 2000).

Portanto, propriedades inerentes aos biomateriais como composição química, massa molar, solubilidade, polaridade, energia superficial, degradação química e física, entre outros, podem influenciar seu comportamento fisiológico, sendo então os biomateriais classificados como (HENCH & WILSON, 1999):

- Biotoleráveis: induzem respostas inflamatórias mínimas, sendo tolerado pelo organismo devido à formação de uma camada envoltória de tecido fibroso.
- Bioinertes: apresentam estabilidade química superficial levando a formação mínima de envoltório fibroso, sendo a liberação de componentes por parte do material desprezível.
- Bioativos: materiais capazes de estabelecer ligações químicas com a parte mineral óssea. Neste caso, o colágeno e a fase mineral do osso adjacente são depositados diretamente sobre a superfície do material estabelecendo uma forte interação.
- Reabsorvíveis: materiais que após determinado período de tempo em contato com tecidos vivos e líquidos orgânicos acabam por serem degradados, fagocitados ou solubilizados pelo organismo.

Idealmente, os biomateriais não devem induzir nenhuma reação sistêmica, imunológica, citotóxica, carcinogênica ou teratogênica quando expostos em sistemas fisiológicos. O advento dos biomateriais se deve, sobretudo, a contribuição decisiva da interdisciplinaridade entre as áreas de engenharia e da saúde, que tornou possível o estudo e a fabricação de diferentes produtos como scaffolds, órgãos artificiais, próteses, lentes, enxertos, suturas, sistemas de liberação modificada de

fármacos, entre outros (HUTMACHER, 2000; FUNG & SALTZMAN, 1997; FREIBERG & ZHU, 2004).

Quando comparado a outros tipos de biomateriais que compõem a classe dos metais ou cerâmicas, a aplicação dos biomateriais compostos por polímeros se faz vantajosa, visto o fato deste prover uma ampla variedade de *design* e propriedades, obtidas a partir do emprego de diferentes técnicas de fabricação (ANGELOVA & HUNKELER, 1999).

Exemplos de técnicas de fabricação, como vazamento (*casting*), sinterização seletiva a laser (SLS), moldagem por injeção e moldagem por extrusão, comumente empregadas nas áreas de engenharia, vem nos últimos anos conquistando espaço nas áreas médica e farmacêutica decorrente de seu uso na fabricação de produtos que agreguem biodegradabilidade e biocompatibilidade (QUINTEN et al., 2009; KLAUSS, 2010).

Além do preenchimento dos critérios referentes à sua condição de biomaterial, a capacidade de prover uma arquitetura tridimensional com volume, forma, resistência mecânica e razão de degradação condizente a sua aplicação, faz dos polímeros potenciais candidatos para a fabricação de produtos com enfoque de aplicação na área médica e farmacêutica (CHUNG & PARK, 2007).

2.2 POLÍMEROS

Segundo a IUPAC, define-se por polímero toda substância caracterizada por uma repetição múltipla de uma ou mais espécies de átomos ou grupo de átomos, unidos uns aos outros em quantidades suficientes para fornecer um conjunto de propriedades que não variam acentuadamente com a adição ou remoção de uma ou algumas unidades constitucionais (JENKINS & STEPTO, 1996).

Devido às controvérsias com relação aos conceitos aplicados a polímeros que são passíveis as ações de processos de degradação, neste trabalho estarão apresentadas as definições de acordo com a ASTM 6400-04 que os classificam da seguinte forma (ASTM, 1993):

- Polímero biodegradável: no qual a degradação resulta da ação de enzimas e microorganismos, tais como bactérias, fungos e algas;
- Polímero compostável: no qual a degradação ocorre por processos biológicos durante a compostagem, produzindo dióxido de carbono, água, biomassa e resíduos inorgânicos a uma taxa consistente com outros materiais compostáveis conhecidos e que não deixa qualquer material visível, perceptível ou tóxico;

- Polímero degradável: desenvolvido para experimentar uma mudança significativa em sua estrutura química sob condições ambientais específicas, levando ao decréscimo ou mesmo a perda de algumas propriedades.

Convém ainda contemplar, os conceitos atribuídos aos polímeros biodegradáveis quando implantados em sistemas fisiológicos, sendo definidos como (WOODRUFF & HUTMACHER, 2010):

- Bioabsorvível: polímeros que podem se dissolver em fluidos corpóreos, sem qualquer clivagem da cadeia macromolecular ou diminuição da massa molar.
- Bioreabsorvíveis: polímeros que se degradam pela redução de tamanho e são reabsorvidos *in vivo*, sendo eliminados por rotas metabólicas do organismo. Biorreabsorção é um conceito que reflete a eliminação total do material e dos subprodutos de degradação (compostos de baixa massa molar), sem efeitos colaterais residuais.

Quanto a sua origem, os polímeros podem ser divididos nos seguintes grupos:

- Naturais, que tem por característica serem sempre biodegradáveis como, por exemplo, amido, colágeno, dextrana, alginato e os derivados de celulose e quitosana (WYSOKINSKA, 2010);
- Sintéticos, que podem ser não-biodegradáveis como, por exemplo, polietileno, polipropileno, poliamidas e poliácridatos ou serem biodegradáveis como, poli (caprolactona) (PCL), poli (ácido glicólico) (PGA) e seus copolímeros (BARBANTI et al., 2005).
- Originados a partir da ação microbiana que são biodegradáveis, tendo como exemplo, polihidroxialcanoatos e poli (β -hidroxibutirato) (PHB) (GABOARDI, 2007).
- Biotecnológicos, são polímeros obtidos a partir de monômeros naturais exigindo um processo de síntese ou polimerização convencional, sendo esses biodegradáveis do qual se tem como exemplo, os derivados poli (ácido láctico) (PLA) (MÜLLER, 2007).

Tendo em vista estas características, indústrias de diferentes setores em conjunto com a comunidade científica têm dedicado esforços no estudo e desenvolvimento de polímeros que consigam englobar aspectos relacionados à sustentabilidade, biodegradabilidade e baixo custo (WYSOKINSKA, 2010; OH et al., 2009). Frente a este panorama, tem-se dado especial atenção aos biopolímeros, já que o mesmo contempla em grande parte, as características mencionadas anteriormente.

2.3 BIOPOLÍMEROS

O termo biopolímero é aplicado à descrição de materiais que são biodegradáveis e obtidos a partir de fontes renováveis, podendo ser empregado nas áreas de produção de embalagens e suporte para alimentos, bem como na fabricação de produtos para aplicação na área médica e farmacêutica como, suturas, scaffolds, acessórios mecânicos de fixação (pinos, parafusos) e sistemas de liberação de fármacos (OH et al., 2009).

SALMORIA et al (2009) avaliaram a potencialidade na fabricação de scaffolds compostos por amido-celulose e acetato de celulose, empregando a técnica de sinterização seletiva a laser (SLS). Os resultados obtidos no estudo apontaram a praticabilidade no emprego da técnica de SLS para a fabricação de scaffolds a partir de biopolímeros. No entanto, parâmetros como potência e velocidade do laser deveriam ser ponderados, visto que tais influenciavam as propriedades mecânicas e o grau de porosidade do scaffolds.

GOMES et al (2001) demonstraram a viabilidade do emprego da técnica de moldagem por injeção na obtenção de scaffolds de amido-celulose e copolímero de etileno vinil álcool, dispondo de uma arquitetura complexa com propriedades mecânicas suficiente para suprir as necessidades requeridas para sua aplicação na engenharia de tecidos. Coube também aos autores ressaltar a importância de estudos de biodegradação para estes materiais, visto que suas propriedades mecânicas podem ser profundamente afetadas mediante a ação deste processo. Assim sendo, foram feitas análises das propriedades mecânicas dos scaffolds antes e após um período de degradação de 60 dias, sendo que em ambas as condições, os scaffolds compostos por amido-celulose apresentaram melhores propriedades mecânicas quando comparados aos scaffolds de etileno vinil álcool.

RECHIA et al (2010) desenvolveram filmes compostos por amido/glicerol e extrato de *Melissa officinalis* utilizando técnica de vazamento, visando aplicação tópica para o tratamento do Herpes labial. Os resultados apontaram que o aumento da concentração de glicerol no filme ocasionava uma redução nos valores de módulo de elasticidade e tensão máxima, sendo consequência do efeito plastificante que o mesmo exerce sobre a matriz polimérica. O aumento no volume livre do amido resultou no aumento da liberação dos derivados hidroxicinâmicos presentes no extrato de *Melissa officinalis*.

Atualmente, vários são os biopolímeros utilizados na área de desenvolvimento e fabricação de sistemas para liberação de fármaco dentre tais, pode-se citar, o amido e a celulose, visto a abundância destes na natureza, podendo ser obtido a partir de diferentes plantas aliado ao fato de que ambos são biodegradáveis e biocompatíveis (SALMORIA et al., 2009; RECHIA et al., 2010).

2.3.1 Amido

O amido é um biopolímero presente como grânulos nas sementes, grãos e tronco de uma variedade de plantas, incluindo milho, arroz, trigo e batata. As propriedades físico-químicas do amido têm sido investigadas devido a sua capacidade em converter-se num termoplástico, quando submetido a um processo de desnaturação, tendo então múltiplas aplicações em diferentes áreas, devido ao fato do mesmo ser um material que apresenta baixo custo, biodegradabilidade e provir de fontes renováveis (ALVAREZ & VAZQUEZ, 2004).

O grânulo de amido nativo é composto pela mistura de dois polissacarídeos, amilose e amilopectina, presente em diferentes proporções dependendo de sua origem botânica. A cadeia de amilose é constituída de ligações α -1-4 D-glicose apresentando conformação helicoidal, enquanto que a amilopectina além de possuir ligações do tipo α -1-4 D-glicose, apresenta ligações do tipo α -1-6 D-glicose conferindo à molécula um aspecto de cadeia ramificada. A Figura 1 apresenta a estrutura química das moléculas de amilose e amilopectina (MORAES, 2009).

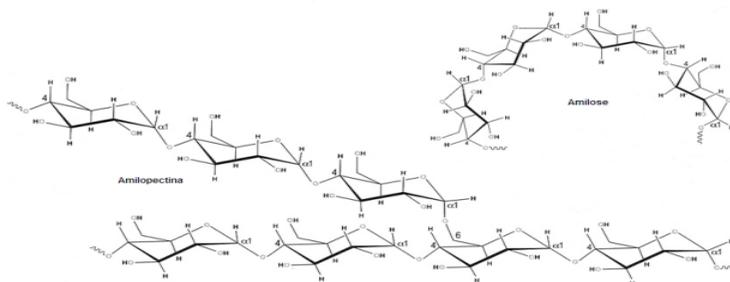


Figura 1: Estrutura química das moléculas de amilose e amilopectina (MORAES, 2009).

O amido nativo apresenta propriedades mecânicas limitantes e baixa resistência à umidade atrelada à dificuldade de processamento

quando empregado técnicas que envolvam calor, como por exemplo, a extrusão. Essas dificuldades estão relacionadas à compreensão dos diferentes fenômenos químicos e físicos que se sucedem durante seu processamento, como por exemplo, difusão de água, expansão dos grânulos, gelatinização, cristalização, fusão e decomposição (LIU et al, 2009).

Dentre os fenômenos citados anteriormente, a gelatinização é particularmente importante, visto que nesta etapa há a destruição da estrutura cristalina dos grânulos de amido, sendo esse um processo irreversível que inclui, em resumo, o intumescimento dos grânulos, fusão das fases cristalinas (perda da birrefringência) e sequente solubilização molecular (ALVAREZ & VAZQUEZ, 2004; LIU et al., 2009).

A capacidade de gelatinização apresentada pelo amido é que se atribui a ocorrência do fenômeno denominado de “expansão” presente nas amostras extrudadas, sendo este fenômeno influenciado pela temperatura de extrusão, taxa de cisalhamento e umidade presente no amido. Algumas substâncias, por exemplo, os lipídios podem inibir esta expansão através da formação de complexos com a amilose. Todavia esta inibição decorre da formação de complexos que competem diretamente com o fenômeno de gelatinização, sendo ambos os fenômenos dependentes do tempo de residência do material no canhão de extrusão, da temperatura empregada no processo, da velocidade da rosca, do design do molde e da rosca, da umidade e da razão de amilose e amilopectina (HENRIST & REMON, 1999; LIU et al., 2009).

Esta característica, somada à baixa resistência mecânica e a reduzida propriedade de barreira a umidade e gases apresentada pelo amido, limita sua aplicação em diversos setores a indústria. Para tanto, alternativas vêm sendo estudadas visando melhorar essas propriedades, do qual cabe destacar a mistura (blenda) do amido com outros polímeros não-biodegradáveis ou biodegradáveis como, por exemplo, a celulose (ALVAREZ & VAZQUEZ, 2004; AVÉROUS et al., 2001).

2.3.2 Celulose

A celulose, biopolímero constituído por aproximadamente 10.000 a 15.000 unidades de β -1-4-D-anidroglicopirronase (D-glicose), dispõem de pouca ou nenhuma solubilidade em água tendo suas unidades D-glicose ligadas de forma β -1-4, que atribuí às cadeias uma conformação linear (MULLER et al., 2006; MÜLLER et al., 2009). A Figura 2 apresenta a estrutura química da celulose.

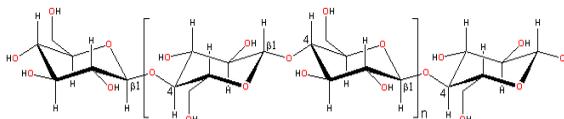


Figura 2: Estrutura química da celulose (MULLER et al., 2006).

A presença de grupos hidroxilas na estrutura da celulose confere à mesma uma importante característica relacionada à sua reatividade, visto que a presença destes grupos favorece a ocorrência de várias reações orgânicas, tais como a nitração, acetilação, esterificação, entre outras, permitindo a obtenção de derivados celulósicos com diferentes valores de solubilidade em água (KUMAR & SINGH, 2008).

Assim sendo, tem-se por fatores determinantes sobre a solubilidade da celulose em água o comprimento da sua cadeia monomérica, o grau e o tipo de substituição. Isto porque a presença das hidroxilas livres na estrutura da celulose favorece as interações inter e intramoleculares, dotando a mesma um arranjo paralelo das cadeias monoméricas formando assim, uma estrutura fibrilar terciária que apresenta alta cristalinidade (KUMAR & SINGH, 2008; MÜLLER, 2007).

Deste modo, a presença dessas zonas cristalinas desfavorece a solubilização da celulose em meios aquosos, mas em contrapartida, agrega desempenho mecânico, reatividade superficial, grande versatilidade no que se refere a formas de processamento aliado ao baixo custo e biodegradabilidade (MÜLLER, 2007).

A adição de celulose em amostras de amido além de dificultar a mobilidade das cadeias poliméricas, dificulta a difusão da água no interior da matriz de amido, devido ao fato de a celulose apresentar pouca solubilidade em água. Este crescente interesse envolvendo o desenvolvimento de blendas a partir de amido e celulose visa aperfeiçoar as propriedades térmicas e mecânicas com aumento nas propriedades de barreira a umidade e gases, entretanto preservando suas características de biodegradabilidade dos quais ambos dispõem (KUMAR & SINGH, 2008).

Diante desta realidade, diversos são os estudos que vêm sendo conduzidos visando estabelecer e compreender propriedades referentes às blendas de amido-celulose, mediante a uma ampla abordagem de estudo quanto à estabilidade térmica, índice de fluidez, intumescimento, propriedades mecânicas e de barreira bem como perfil de degradação, que são fundamentais na definição de qual técnica de processamento melhor se aplica na fabricação de determinado produto (ALVAREZ &

VAZQUEZ, 2004; AVÉROUS et al., 2001; KUMAR & SINGH, 2008; MÜLLER et al., 2009).

2.3.3 Propriedades da blenda de amido-celulose

2.3.3.1 Propriedade de barreira

O conhecimento da permeabilidade ao vapor de água e da resistência a gases é crucial na definição das possíveis aplicações dos produtos elaborados a partir de blendas de amido-celulose. Para filmes hidrofílicos, essa propriedade é influenciada pelas características intrínsecas do material, pelo teor do plastificante, condições e técnica de processamento empregada juntamente com a umidade relativa e temperatura do ambiente às quais se encontram expostas (MÜLLER et al., 2008).

A adição de celulose a matriz de amido conduz a uma redução na permeabilidade ao vapor, sendo este comportamento atribuído a baixa higroscopicidade da celulose atrelado ao seu alto grau de cristalinidade. Outro aspecto relevante com relação ao aumento da resistência ao vapor quando acrescido celulose a matriz de amido, está relacionado às interações estabelecidas entre os grupos reativos da celulose com os sítios hidrofílicos presentes na estrutura do amido, competindo e progressivamente substituindo, com o aumento na concentração de celulose as interações estabelecidas entre o amido e as moléculas de água (MÜLLER et al., 2009).

Convém ressaltar, que a propriedade de barreira dos polímeros pode ser alterada dependendo da técnica de fabricação empregada. Por exemplo, o uso da técnica de extrusão permite por vezes, que com o aumento na temperatura do canhão de extrusão e na velocidade da rosca se produza amostras com maior tortuosidade, tornando o processo de permeabilidade das moléculas de água e gás mais difícil, visto que o processo de difusão se torna mais lento devido ao maior percurso a ser feito por essas moléculas (MA et al., 2008).

2.3.3.2 Intumescimento e perda de massa

O amido é um exemplo de biopolímero que na sua composição química possui vários grupos hidroxilas, permitindo estabelecer interações com moléculas de água. Deste modo, a perda de massa do material esta diretamente relacionada ao processo de difusão das moléculas de água na matriz, haja vista, que este processo favorece a

ocorrência de degradação química e física levando a perda inicialmente de moléculas menores, tais como os aditivos, fármacos e cadeias poliméricas de baixa massa molar seguida da clivagem de cadeias poliméricas maiores (ALVAREZ et al., 2007).

A diminuição do caráter hidrofílico das amostras de amido esta associada à formação de blendas como outros polímeros bem como a presença de compostos químicos que apresentam baixa solubilidade em água, por exemplo, alguns tipos de fármacos. Neste caso, a presença de interações entre polímero/polímero e polímero/fármaco permite a formação de ligações cruzadas, que acarretam a diminuição no número de grupos hidroxilas livres da matriz de amido reduzindo assim a absorção de água (ALVAREZ et al., 2007; PEREIRA et al., 1998).

A presença de umidade nas blendas de amido-celulose pode causar mudanças nas propriedades físicas e químicas do produto final, que inclui sua degradação química e física com alteração na dissolução do material, no índice de fluidez e na compactação dos polímeros. Convém destacar que a presença de umidade nos materiais, pode durante o processo de extrusão resultar na deformação física das amostras extrudadas, devido à evaporação das moléculas de água (ALVAREZ et al., 2007; PEREIRA et al., 1998).

As características de intumescimento dos biopolímeros são determinantes na sua aplicação na área médica e farmacêutica, visto que o mesmo influencia: i) no coeficiente de difusão das moléculas através da matriz polimérica; ii) na mobilidade e propriedades superficial; iii) nas propriedades mecânicas; iv) na biodegradação (PEREIRA et al., 1998).

Deste modo, sabe-se que a absorção de água não apenas afeta a estabilidade dimensional da amostra, com também as propriedades mecânicas, visto que a água pode atuar como um plastificante (ALVAREZ & VAZQUEZ, 2004). Tendo em vista esta característica, WU et al (2009) avaliaram a influência da umidade contida nos filmes de amido-acetato de celulose sobre as propriedades mecânicas. Os resultados mostraram que os filmes secos de amido-acetato de celulose apresentaram um valor de tensão de $31,3 \pm 1,9$ MPa, valor este quase 4 vezes maior que os filmes úmidos, cujo valor foi de $8,6 \pm 1,0$ MPa, enquanto que para a deformação máxima os valores obtidos foram iguais a $60,5 \pm 3,3\%$ e $92,9 \pm 3,2\%$, respectivamente. Segundo os autores, esta diminuição do valor de tensão e aumento na deformação máxima dos filmes úmidos está relacionada à ação plastificante exercida pela água na matriz de amido-acetato de celulose.

2.3.3.3 Propriedades mecânicas

Uma das limitações relativas ao emprego do amido condiz a sua flexibilidade limitada quando comparado a polímeros sintéticos. Isso porque, o amido gelatinizado apresenta fortes ligações polares tornando-os quebradiços. Desta forma, uma das possíveis maneiras de se contornar este problema advém da incorporação de plastificantes, que se por um lado contribuem para o aumento da flexibilidade, por outro, levam a diminuição da resistência mecânica dos materiais constituídos de amido (MÜLLER, 2007).

A adição de celulose ao amido promove um aumento na estabilidade dimensional decorrente das interações químicas estabelecidas entre ambos, que permite formar um tipo de configuração 3D mais organizada, ocasionando uma minimização do efeito de contração. Somado a isto, a adição de celulose ao amido promove um aumento na resistência mecânica, que pode ser evidenciado através dos elevados valores de módulo de armazenamento (AVÉROUS et al., 2001).

As análises dinâmico-mecânicas de blendas compostas por amido e celulose apontam um aumento na temperatura correspondente à relaxação α amorfo, atribuído a presença de fortes interações entre os polímeros, já que estas interações diminuem a mobilidade das cadeias do amido, e por consequência, aumentam a temperatura de transição vítrea (AVÉROUS et al., 2001).

MÜLLER et al (2009) elaboraram filmes contendo amido/glicerol/celulose nos quais a quantidade de fibras de celulose presente nos filmes foi variada visando avaliar as propriedades mecânicas e a estabilidade apresentada pelos filmes frente a diferentes valores de umidade. Os resultados mostraram que a adição de fibras de celulose ao amido apresenta dois efeitos mais destacados, que se refere ao aumento da resistência mecânica caracterizado por valores de tensão elevados e de sua estabilidade frente à umidade. O aumento na resistência mecânica de filmes compostos por amido e fibras de celulose deriva da similaridade química e estrutural presente entre os dois polissacarídeos, acarretando a redução da mobilidade das cadeias.

Convém ressaltar, que em amostras extrudadas de amido/celulose a presença de poros pode acarretar um efeito positivo ou negativo nas propriedades mecânicas da amostra, isto porque, esses poros tanto podem atuar como concentradores de tensão ou como propagadores de trinca. A presença de poros em amostras extrudadas na maioria das vezes, esta relacionada à vaporização de moléculas de água, aditivos ou

cadeias poliméricas de baixa massa molar, sendo que para este último se faz necessário valores de temperatura suficientemente altos para prover sua degradação (PEREIRA et al., 1998).

2.3.3.4 Biodegradação

O termo biodegradação denota a perda de massa com reabsorção ou dissolução do material acompanhado da redução da massa molar, mudanças estruturais e alterações nas propriedades mecânicas quando expostos a sistemas fisiológicos (ATHANASIOU et al., 1998; MIDDLETON & TIPTON, 2000). A biodegradação nos polímeros decorre da ação de diferentes reações como fotodegradação, oxidação e hidrólise.

Podem influenciar no processo de biodegradação, a presença na estrutura química dos polímeros de segmentos hidrofóbicos e hidrofílicos bem como de substâncias catalíticas, aditivos e plastificantes, sendo este processo igualmente influenciado pela área superficial e porosidade (MIDDLETON & TIPTON, 2000).

Segundo EGLIN & ALINI (2008) a biodegradação do polímero é diretamente afetada por propriedades do material, tais como o grau de cristalinidade, massa molar, distribuição da massa molar e composição química, haja vista, que o processo é favorecido quando a difusibilidade da água é elevada e quando as interações químicas são menores.

A biodegradação envolve dois diferentes tipos de degradação, a degradação química (clivagem de ligações) mediada por agentes biológicos como, enzimas, bactérias e fungos e a degradação física decorrente do processo erosivo (CHEUNG et al., 2007; KULKARNI et al., 2008; WINZENBURGA et al., 2004).

Concomitante ao processo de biodegradação química ocorre a perda gradativa da massa molar do polímero, induzindo subsequentemente o processo erosivo, estando a degradação dividida em dois diferentes tipos, conforme apresentado na Figura 3 (WINZENBURGA et al., 2004):

- Degradação volumétrica ocorre quando a difusibilidade de água é maior do que a taxa na qual o polímero é degradado, resultando em uma erosão em todo o sistema, sendo a razão de erosão dependente da quantidade total do material.
- Degradação de superfície ocorre quando a difusibilidade de água é menor do que a taxa na qual o polímero é degradado, resultando em

um processo erosivo em toda a superfície, sendo a razão de degradação dependente da área superficial do material.

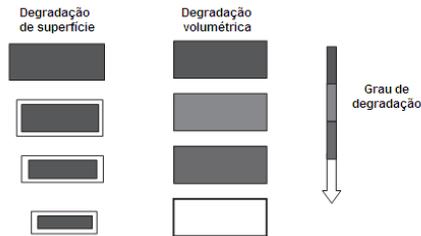


Figura 3: Mecanismos de degradação em sistemas poliméricos (WINZENBURGA et al., 2004).

O modelo básico, de degradação de superfície ou volumétrica, depende da relação de difusão água/enzima na matriz polimérica, da razão de quebra de ligações e de transporte das partes clivadas, sendo este um processo irreversível com quebra das cadeias poliméricas em oligômeros e por fim em monômeros (KULKARNI et al., 2008).

As cadeias poliméricas são solúveis nos fluidos corpóreos quando possuem uma massa molar menor que 7000 mg/mol. O processo de fagocitose se inicia quando as partículas têm tamanho próximo a 20 μm e aquelas que não são fagocitadas, sofrem contínuo processo de degradação com redução da massa molar (WAKE et al., 1998).

Na maioria das vezes, o processo de biodegradação promove a redução de propriedades mecânicas decorrentes da diminuição da massa molar, quebra das ligações inter e intramoleculares e da erosão do material. Esta característica inicialmente tida como um empecilho, tornou-se fundamental para a aplicação dos polímeros na área médica e farmacêutica, visto a necessidade por vezes, de apenas desempenharem algum aspecto funcional por tempo determinado (SOARES & ZUNINO, 2010).

Visto isso, WAN et al (2009) avaliaram o comportamento de biodegradação de amostras contendo amido puro e amido/celulose bacteriana, no qual os resultados obtidos mostraram que a perda de massa das amostras se manteve aproximadamente linear ao tempo de biodegradação, estando à razão de biodegradação próxima a 1%/dia e 0,9%/dia para as amostras de amido puro e amido/celulose bacteriana, respectivamente. Os autores justificaram essa diferença na razão de biodegradação, relacionando o maior grau de cristalinidade da amostra

contendo amido/celulose bacteriana se comparada à amostra de amido puro. No mesmo trabalho, os autores estudaram a influência da biodegradação sob as propriedades mecânicas das amostras, sendo que após um período de 21 dias, as amostras de amido puro e amido/celulose bacteriana apresentaram uma redução nos valores de tensão de 78,9% e 68,9%, respectivamente.

ALVAREZ et al (2006) analisaram o perfil de biodegradação de amostras contendo Mater Bi[®] Y101U/fibras de sisal fabricadas por moldagem de injeção. Os resultados apontaram que durante os 40 primeiros dias a absorção de água pelo material foi o bastante para favorecer o ataque microbiano e hidrólise dos componentes da matriz. Dentro deste período, a perda de massa foi de aproximadamente 5%, sendo esta decorrente do amido presente na matriz, que é mais susceptível a degradação, visto que o pico decorrente da sua decomposição, obtido a partir das análises de termogravimetria, sofre uma redução na intensidade quanto maior o tempo de biodegradação em que o material é exposto. A Figura 4 apresenta as micrografias das amostras de Mater Bi[®] Y101U antes e depois de exposta ao processo de biodegradação.

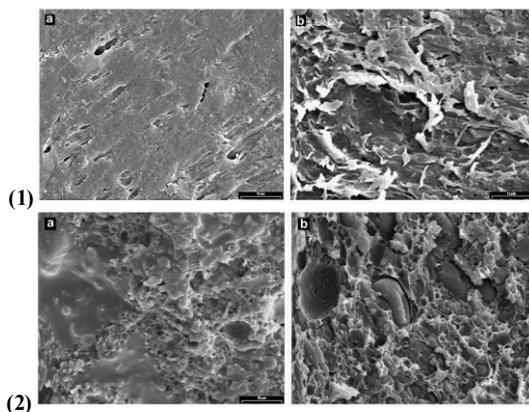


Figura 4: Micrografias de amostras de Mater Bi[®] Y101U: (1a) Superfície antes da biodegradação; (1b) Superfície depois de 12 meses; (2a) Fratura antes da biodegradação; (2b) Fratura depois de 15 meses (ALVAREZ et al., 2006).

A visão terapêutica moderna que envolve a prevenção, manipulação e controle das doenças com uso de novos produtos com funções e aplicações diferenciadas advêm, em especial, dos avanços no desenvolvimento e na fabricação de sistemas elaborados com polímeros biodegradáveis (ZALFEN et al., 2008; WINZENBURGA et al., 2004).

2.4 SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO

O crescimento no uso de polímeros biodegradáveis na fabricação de sistemas de liberação de fármacos decorre da sua versatilidade frente ao grande número de técnicas de processamento cabíveis ao mesmo, além da vasta gama de possibilidades de design e preparação de formulações com funções e propriedades específicas (ZALFEN et al., 2008).

Define-se por sistemas de liberação de fármacos o emprego de sistemas que permitam que o fármaco seja liberado num local, tempo e razão previamente determinado, contrapondo-se ao resultado obtido quando se utiliza os sistemas convencionais (STAMATIALIS et al., 2008).

Esses sistemas objetivam minimizar as mudanças cíclicas da concentração do fármaco observado após administração de um sistema de liberação convencional, sendo adotadas diferentes terminologias para descrever esses sistemas de liberação, dos quais são mais comuns os (Figura 5) (AULTON, 2005):

- Sistemas de liberação controlada, que liberam o fármaco a partir de um determinado tempo, há uma velocidade constante e fornecem concentrações plasmáticas que se mantêm invariáveis com o tempo.
- Sistemas de liberação prolongada, que liberam o fármaco de forma mais lenta que as formulações convencionais, disponibilizando o fármaco no meio fisiológico por um período de tempo maior. A liberação do fármaco a partir deste sistema não necessariamente se dá com velocidade constante, podendo apresentar oscilações nas concentrações plasmáticas da faixa terapêutica.

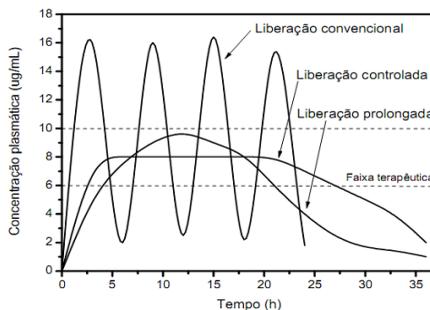


Figura 5: Perfis hipotéticos de liberação de fármaco a partir dos sistemas de liberação controlada, prolongada e convencional (AULTON, 2005).

Cabe ressaltar, que em muitos casos os perfis de liberação do fármaco se tornam mais complexos do que o idealizado hipoteticamente visto o envolvimento de dois estágios em especial. O primeiro, denominado de efeito “burst” é caracterizado pela liberação inicial das partículas de fármaco que estão adsorvidas na superfície da amostra; o segundo estágio, geralmente dispõe de taxas de liberação mais constantes, sendo este dependente da presença de processos de difusão, intumescimento e erosão (FREIBERG & ZHU, 2004).

Os fatores que afetam a liberação do fármaco envolvem o design do sistema polimérico e as propriedades químicas associadas ao polímero e ao fármaco. Para tanto, massa molar do polímero, taticidade, transições térmicas, misturas de polímeros, cristalinidade e o tipo de distribuição do fármaco no sistema adotado são fatores determinantes na modulação do perfil de liberação. A distribuição do fármaco no sistema polimérico pode ser homogênea (sistemas tipo monolítico ou matricial) ou heterogênea (sistemas tipo reservatório) (MARKLAND & YANG, 2002; FREIBERG & ZHU, 2004). A Figura 6 apresenta os modelos de sistemas de liberação de fármaco do tipo reservatório e matricial.



Figura 6: Sistemas de liberação tipo (a) Reservatório e (b) Monolítico ou matricial (MARKLAND & YANG, 2002).

Nos sistemas tipo matricial ou monolítico as moléculas do fármaco estão dispersas na matriz polimérica, sendo que o caminho de difusão das moléculas de fármaco do centro à superfície da matriz vai aumentando com o decorrer do tempo. Sendo assim, a liberação inicial advém das partículas do fármaco presente nas regiões mais próximas a superfície. Entretanto, com o tempo a concentração de fármaco nesta região diminui tornando a liberação dependente do transporte do fármaco da região interna, o que gera um aumento no caminho de difusão e consequente liberação de ordem diferente a zero (TANDYA et al., 2007).

Nos sistemas tipo reservatório as moléculas do fármaco estão dispostas em um núcleo envolto por uma membrana polimérica que mantém a concentração de saturação, com isso, devido à pequena espessura da membrana no sistema, a liberação do fármaco se mantém constante durante o tempo (ordem zero) (ACHARYA & PARK, 2006; WADA et al., 1995).

A escolha do tipo de sistema de liberação a ser empregado, torna-se por vezes complexo devido à inferência de vários fatores sobre tal, como propriedades do fármaco, local de administração e mecanismo de liberação do fármaco que se deseja incorporar. O perfil de liberação também sofre influência de alterações de propriedades físicas como porosidade, tortuosidade e espessura do sistema (TANDYA et al., 2007).

A liberação do fármaco a partir desses sistemas decorre da associação de mecanismos físicos e químicos. Os mecanismos físicos incluem a difusão das moléculas de fármaco por entre as cadeias poliméricas, dissolução e/ou erosão da matriz polimérica, pressão osmótica e ionização das moléculas de fármaco. A vantagem do mecanismo físico, condiz no fato de que a modulação da liberação pode

ser feita apenas com mudanças na matriz polimérica, como tipo de polímero utilizado, área de superfície e propriedades mecânicas. Os mecanismos químicos são baseados na quebra das ligações primárias e secundárias decorrente da ação de agentes biológicos ou por clivagem hidrolítica, sendo essas ligações estabelecidas entre fármaco-polímero ou polímero-polímero (ACHARYA & PARK, 2006).

Porém, quando a quantidade de fármaco ultrapassa a sua solubilidade máxima na matriz polimérica, pode haver formação de cristais ocasionando um retardo na liberação do fármaco, visto a dificuldade de solubilização do mesmo pela solução receptora devido à estabilidade termodinâmica. Diante desta situação, associa-se a modulação da liberação do fármaco a partir da matriz polimérica a dois processos (CHENG et al., 2010):

- Liberação modulada pelo fármaco (fase cristalina): envolve a solubilização dos cristais de fármacos dispersos na matriz, seguido de difusão;
- Liberação modulada pela matriz polimérica (fase amorfa): a liberação do fármaco é dependente dos mecanismos atuantes sobre a matriz polimérica, como erosão, intumescimento e difusão.

A concomitância desses fatores torna difícil a predição da cinética de liberação do fármaco a partir desses sistemas, pois tal depende da difusão do fármaco pela matriz aliado aos processos de intumescimento e erosão (WADA et al., 1995).

2.4.1 Mecanismo de liberação do fármaco

Como citado anteriormente, três mecanismos têm sido comumente abordados no que se refere ao controle ou prolongamento da liberação de fármacos a partir de sistemas poliméricos, compostos por polímeros biodegradáveis, que são: difusão, intumescimento seguido por difusão e erosão.

Entretanto, existe uma dificuldade em prever qual mecanismo está predominando na matriz, visto a influência de várias propriedades do polímero (cristalinidade, massa molar e distribuição da massa molar), fármaco (parâmetros de solubilidade do fármaco em fluidos biológicos, massa molar e possíveis interações fármaco-polímero) e sistema (quantidade de fármaco, estado físico do fármaco na matriz polimérica, tamanho da partícula e distribuição do tamanho da partícula, porosidade e geometria) (JEONG et al., 2003).

Com intuito de elucidar qual tipo de mecanismo predomina na liberação do fármaco a partir da matriz polimérica, tem-se desenvolvido e aplicado modelos matemáticos empíricos e semi-empíricos como a primeira lei de Fick, equação de Higuchi e da lei das potências, juntamente a outras teorias mecanísticas complexas que consideram processos de difusão, intumescimento e erosão simultaneamente (SIEPMANN & PEPPAS, 2001).

2.5 EXTRUSÃO

O início da aplicação de processos de extrusão data de meados de 1930, sendo esta técnica empregada na indústria de plásticos para a fabricação de tubulações, perfis, chapas e filmes. Define-se por extrusão o processo de conformação plástica do qual o material é forçando através de um molde com condições controladas, tendo ao final um produto de forma e densidade uniforme (KENNEDY et al., 2007; QUINTEN et al., 2009).

A extrusão de materiais poliméricos envolve três etapas básicas no processo de transformação de polímeros que são (CHOKSHI & ZIA, 2004):

- Plastificação, para levar o material por meio de aquecimento, dissolução ou uso de reagentes líquidos a um estado em que sua forma possa ser modificada na etapa subsequente.
- Conformação, para que a forma geométrica do produto desejado seja obtida, normalmente pela reprodução da forma de uma ferramenta (molde), com auxílio de pressão externa.
- Estabilização da forma, obtida pela solidificação do material, seja por resfriamento, cura ou remoção de solventes até a temperatura ambiente.

A função da extrusora se faz em plastificar uma mistura de materiais e entregar ao molde um fluxo constante do mesmo, com propriedades homogêneas em termos de composição, temperatura, viscosidade, pressão, entre outros. Variáveis do processo de extrusão como velocidade e configuração da rosca além da temperatura do canhão podem influenciar de maneira significativa as propriedades finais do produto (CROWLEY et al., 2004).

Em termos de equipamento, têm-se hoje diferentes configurações de extrusoras, com a finalidade de melhor se adequar as aplicações das quais estão envolvidas. Sendo assim, as extrusoras se classificam em três categorias que se diferem quanto ao mecanismo de alimentação: i)

alimentadas por rosca sem fim; ii) alimentadas pela gravidade; iii) alimentadas por pistões (CHOKSHI & ZIA, 2004).

Para tanto, no processo de extrusão via extrusora alimentada por pistão, o deslocamento dos materiais decorre da ação de altos valores de pressão, forçando-o através do molde enquanto que na extrusora alimentada pela gravidade a força para extrusão do material deriva da força G. Por fim, tem-se a extrusora alimentada por rosca sem fim, aonde os materiais são extrudados devido força provocada pela ação da rosca (CROWLEY et al., 2004; CHOKSHI & ZIA, 2004).

2.5.1 Extrusão

Na extrusão as diferentes etapas (mistura, plastificação e conformação) são executadas simultaneamente em um processo contínuo, podendo o material ao fim deste ser usado como produto final ou fomentar outros processos como peletização, compressão, moldagem por injeção e termoprensagem (VERHOEVEN et al., 2009; LYONS et al., 2008).

O processamento de matrizes poliméricas exige que o equipamento promova a rápida fusão de cada componente da mistura (simultaneamente ou sequencialmente) e, em seguida, promova a dispersão homogênea dos componentes. Entretanto, a baixa condutividade térmica apresentada pelos polímeros quando comparado aos materiais metálicos e alguns materiais cerâmicos, gera dificuldades com relação à limitação na taxa no qual o polímero pode ser aquecido e plastificado, sendo que no resfriamento esta característica pode acarretar a não uniformidade de temperatura na amostra, podendo ocasionar encolhimento, tensões residuais, deformação do extrudado, delaminação, vazios, entre outros (DONG et al., 2008; LYONS et al., 2008).

Para tanto, os valores de temperatura e velocidade da rosca a serem adotados durante o processo de extrusão dependem dos seguintes aspectos: i) tipo de material; ii) viscosidade do material; iii) porcentagem de mistura; iv) razão de alimentação; v) vazão do material; vi) taxa de transferência (CHOKSHI & ZIA, 2004).

QUINTEN et al (2009) avaliaram a influência da temperatura de processamento na liberação do metoprolol, presente em matrizes contendo etilcelulose/hidroxipropilcelulose fabricadas por extrusão. As temperaturas adotadas no estudo mantiveram-se entre 110°C e 140°C, sendo concluído a partir dos resultados que o aumento nos valores de temperatura de processamento promove uma redução de

aproximadamente 70% na quantidade de metoprolol liberado ao final de 24 horas. Os autores sugerem que esta redução na quantidade de fármaco liberado, está associada ao fato de que, o aumento da temperatura resulta em uma redução no volume livre do polímero, com diminuição no diâmetro dos poros e uma maior tortuosidade dificultando a difusão do fármaco na amostra. No mesmo estudo, foi constatado através de análises por calorimetria diferencial de varredura (DSC) e difração de raio-X (DR-X) que o aumento da temperatura favorece a miscibilidade entre o fármaco e a matriz polimérica.

Em termos de análise teórica do processo de extrusão, dá-se maior ênfase aos fenômenos que ocorrem no funil de alimentação, no canhão da extrusora, na rosca e nos aquecedores do canhão e do molde. A Figura 7 mostra uma representação esquemática de uma extrusora de rosca única.

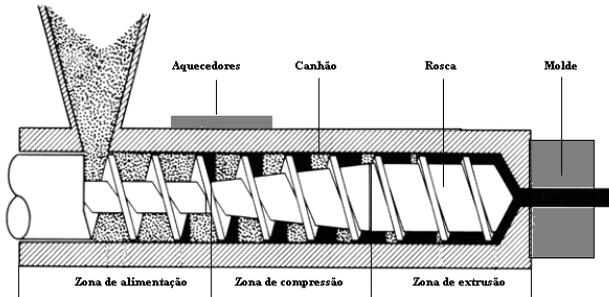


Figura 7: Representação esquemática de uma extrusora de rosca única (MANRICH, 2005).

Para tanto, o processo de extrusão requer o monitoramento e a compreensão de parâmetros do material, como viscosidade e sua variação mediante a ação de forças cisalhantes e aumento da temperatura além da sua taxa de escoamento, atrelado ainda a parâmetros de monitoramento da máquina condizentes com o torque do motor e a pressão interna do canhão de extrusão aliado aos parâmetros de controle, como a temperatura do canhão, geometria do molde, fluxo de alimentação bem como a velocidade e configuração da rosca (PANSAWAT et al., 2008; MANRICH, 2005).

HENRIST et al (1999) avaliou a influência dos parâmetros de processamento (velocidade da rosca, razão de alimentação, temperatura do canhão de extrusão) nas propriedades finais das amostras constituídas de amido/sorbitol/glicerina/teofilina. Os resultados obtidos a partir do

estudo apontaram que, nas amostras fabricadas utilizando maiores valores de velocidade da rosca e razão de alimentação houve um decréscimo na liberação da teofilina (decorrente do maior diâmetro da amostra) atrelada a um maior grau de porosidade com comportamento mecânico frágil. Este aumento no diâmetro e na porosidade da amostra extrudada é atribuído a um fenômeno denominado "expansão", de comum ocorrência nas amostras de amido fabricadas fazendo uso de técnicas que empreguem calor.

Outra característica importante quanto ao processo de extrusão refere-se à configuração da rosca, pelo fato da mesma ser responsável por transportar, fundir ou plastificar e homogeneizar os materiais. Devido ao movimento rotacional e consequente cisalhamento, uma única rosca consegue gerar cerca de 80% da energia térmica necessária para promover a plastificação dos polímeros, o restante da energia advém dos aquecedores externos acoplados ao canhão (MANRICH, 2005).

Cabe ressaltar que a capacidade de processamento de uma extrusora é dependente da relação entre o comprimento da rosca (L) e seu diâmetro (D), descrito pelo termo L/D , sendo esta relação definida conforme o modelo de extrusora adotada. Firma-se, porém alguns aspectos vantajosos quanto ao uso de extrusoras com valores de L/D maiores ou menores, do qual se reporta como vantagens o uso de extrusoras com menores valores de L/D (BREITENBACH, 2002):

- A redução de espaço físico requerido pela máquina;
- Menor custo de investimento inicial no que se refere à máquina e aos produtos fabricados;
- Menor tempo de permanência do material no canhão de extrusão durante o processamento;
- Necessidade de menor potência e torque do motor.

Em contrapartida, maiores valores de L/D apresentam as seguintes vantagens (BREITENBACH, 2002):

- Maior produção decorrente do design da rosca;
- Maior capacidade de mistura;
- Maior capacidade de fusão do material.

Ainda, sabe-se que a profundidade do canal da rosca não é constante em toda a sua extensão, sendo essa dividida em três seções geométricas que são identificadas como zonas de alimentação, compressão e extrusão, estando à estabilidade do processo e a qualidade do produto final dependente dessas seções geométricas, pois ambas são

fundamentais no transporte, no aquecimento, na fusão e na mistura dos materiais (SCHILLING et al., 2010).

O projeto das seções geométricas da extrusora depende do material a qual se quer processar. A zona de alimentação tem a função de pré-aquecer o polímero e transportá-lo para as seções seguintes da rosca, sendo que nesta zona a altura do filete é constante com comprimento adequado para manter uma taxa de alimentação suficiente para as próximas zonas. Na zona de compressão a altura do filete decresce uniformemente com o comprimento da rosca havendo a estabilização na variação da massa específica do material em função da mudança de fase que ele sofre. Em seguida, na zona de extrusão a altura do filete se mantém constante e menor do que a zona de alimentação, cuja função é homogeneizar o material (SCHILLING et al., 2010; MANRICH, 2005).

Outro aspecto relevante no projeto da rosca é a chamada razão de compressão, definida como a razão entre a altura do filete da zona de alimentação pela altura do filete da zona de extrusão. Em geral, materiais que apresentam maior dificuldade para plastificarem requerem roscas com razão de compressão maior (CHOKSHI & ZIA, 2004).

Assim sendo, tão importante quanto o design da rosca é a velocidade adotada durante o processamento, pois tal determina: i) o percentual de preenchimento do canhão da extrusora; ii) o tempo de permanência do material na extrusora; iii) o nível de torque; iv) pressão interna do canhão. Para tanto, o efeito de valores maiores na velocidade da rosca são (BREITENBACH, 2002):

- Redução do torque;
- Menor tempo de permanência do material no canhão de extrusão (maior rpm);
- Promove maior dispersão dos materiais;
- Aumento da taxa de degradação do material devido à maior energia térmica.

Entretanto, valores menores na velocidade da rosca geram aumento do torque com maior tempo de permanência do material na extrusora (menor rpm). Visto isso, convém ressaltar que as variáveis passíveis de controle num processo de extrusão são:

- Velocidade da rosca;
- Tipo da rosca;
- Pressão interna do canhão de extrusão;
- Temperaturas das zonas no canhão de extrusão;
- Viscosidade dos materiais.

VERHOEVEN et al (2008) avaliaram a influência da composição e dos parâmetros de processamento na liberação do metoprolol a partir de amostras compostas por etilcelulose/goma xantana, fabricadas por extrusão. O plastificante dibutilo sebacato foi utilizado para diminuir a hidrofobicidade da amostra, tendo esta, apresentando uma cinética de liberação de ordem zero com quase toda a quantidade de metoprolol liberado ao final de 24 horas. As modificações nos parâmetros de processamento relativos à razão de alimentação, design e velocidade da rosca, não demonstraram influência na qualidade final da amostra e na característica de liberação do metoprolol, estando o fármaco em ambas as condições, disperso homogeneamente na matriz polimérica.

2.5.2 Aplicação da extrusão na área farmacêutica

A extrusão é uma tecnologia já bastante difundida na indústria de plásticos, entretanto, sua aplicação na indústria farmacêutica foi relatada pela primeira vez em 1970, arraigadas a estudos pioneiros desenvolvidos por Speicer e Hüttenranch que adaptaram esta técnica as necessidades prementes da área farmacêutica (LEUNER & DRESSMAN, 2000).

Na área farmacêutica seu amplo uso deriva das vantagens a si atribuídas como processabilidade, na qual a mistura, aquecimento e homegeinização acontecem em uma única etapa sem que haja água ou outros solventes envolvidos no processo, evitando assim a degradação hidrolítica de polímeros e fármacos susceptíveis a tal, todavia, tem-se por fator limitante no uso desta técnica na fabricação de produtos farmacêuticos à baixa estabilidade térmica apresentada por alguns fármacos (DOUGLAS et al., 2010).

Porém, cabe destacar que mesmo diante desta limitação, a aplicação da técnica de extrusão na fabricação de diferentes formas farmacêuticas de uso oral, parenteral e tópica tem sido vista como um nicho de estudo na área farmacêutica, visando atribuir e/ou melhorar as propriedades referentes aos materiais e ao tipo de forma que se pretende fabricar (DOUGLAS et al., 2010; REPKA et al., 2005).

O emprego da extrusão na fabricação de filmes poliméricos apresenta algumas vantagens sobre os métodos usuais para fabricação como, por exemplo, o vazamento. Isso porque, os filmes preparados por vazamento se tornam frágeis durante o armazenamento, caracterizado por um decréscimo na capacidade de alongação devido à evaporação do solvente. REPKA et al (2005) avaliaram o emprego da extrusão na fabricação de filmes compostos de hidroxipropilmetilcelulose e hidroxipropilcelulose incorporando lidocaína visando aplicação tópica.

Os filmes fabricados apresentaram homogeneidade estando o fármaco disperso em nível molecular na matriz polimérica, permitindo assim, o controle na liberação da lidocaína. O uso da extrusão na fabricação dos filmes em estudo agregou melhores propriedades mecânicas refletindo positivamente nas características de bioadesão.

ALMEIDA et al (2011) desenvolveram matrizes compostas etileno vinil acetato (EVA) fabricadas por extrusão para liberação de metoprolol visando aplicação oral do mesmo. Os resultados obtidos evidenciaram a imiscibilidade dos materiais, entretanto, a distribuição das partículas de metoprolol na matriz de EVA deu-se de forma homogênea, corroborando os resultados obtidos por outros pesquisadores que atribuem a esta técnica a capacidade de dispersar materiais sendo esses miscíveis ou imiscíveis. Em termos de liberação do metoprolol, houve uma redução na quantidade de fármaco liberado quando extrudado em temperaturas menores, sendo esta diminuição atribuída à presença de uma maior fração da fase cristalina do fármaco.

As vantagens da extrusão perante aos outros diferentes tipos de técnicas de fabricação de produtos médicos e farmacêuticos, diz respeito à (BREITENBACH, 2002):

- Ser processo livre de solvente orgânico;
- O tratamento dos materiais requer menor número de etapas com o uso de um único equipamento;
- Ausência de requisitos para uma boa compressibilidade dos ingredientes ativos ou excipientes;
- Boa uniformidade na dispersão dos materiais devido à intensa mistura provida pelo cisalhamento;
- Biodisponibilidade melhorada através da solubilização de drogas.

Entretanto, desvantagens associadas ao emprego desta técnica estão relacionadas à influência do calor gerado pelos aquecedores externos e pelas forças cisalhantes sob a estabilidade física e química do fármaco. Podemos relacionar essas desvantagens, a degradação do fármaco e as diferenças de razão de distribuição das fases amorfas e cristalinas na amostra (BREITENBACH, 2002).

SIX et al (2002) investigaram a influência da temperatura de extrusão sobre o estado físico em amostras contendo Eudragit[®]/itraconazol. Foram feitos dois experimentos, no qual o primeiro empregava temperaturas de extrusão entre 50 a 179°C, estando essas acima do ponto de fusão do fármaco (168°C). Para o segundo experimento, as temperaturas empregadas se mantinham abaixo do ponto de fusão do fármaco, estando entre 49 e 140°C. Os resultados

apontaram que dependendo da concentração de fármaco, para o emprego de temperaturas acima da fusão do mesmo, havia a presença de uma única fase na amostra relacionada à dispersão molecular do fármaco na matriz polimérica, bem como a combinação desta com uma segunda fase composta por itraconazol amorfo. Para as amostras extrudadas em temperaturas abaixo da fusão do itraconazol o comportamento se fez semelhante ao primeiro experimento, entretanto, a segunda fase era composta por itraconazol na forma cristalina.

Comparado a outras técnicas de fabricação, o emprego da extrusão agrega conveniências como a não necessidade do uso de solventes e custo-benefício apreciável, estando sua aplicação na área farmacêutica associada, principalmente, a fabricação de pellets, microgrânulos e dispersões sólidas (DOUGLAS et al., 2010).

O processo de dispersão de fármaco em matrizes poliméricas por extrusão compõe um importante segmento na fabricação de dispositivos médicos e sistemas de liberação de fármaco. Podem-se destacar como exemplos, a fabricação de lentes de contato contendo fármaco, *stents* farmacológicos, implantes biodegradáveis, adesivos transdérmicos e formulações orais (MARSAC et al., 2009).

No processo de dispersão sólida o fármaco é disperso na matriz polimérica em nível molecular na sua forma amorfa ou em micro fase cristalina, permitindo um aumento na área superficial e conseqüente aumento na dissolução. Quando disperso na matriz polimérica, o fármaco disposto na forma amorfa apresenta maior solubilidade em contrapartida à forma cristalina, facilitando a dissolução e sequente liberação favorecendo, deste modo, sua absorção *in vivo* (QIANA et al., 2010; DONG et al., 2008).

Desde 1961, o desenvolvimento de dispersões sólidas pode ser tomado como um setor de vanguarda na área farmacêutica, tendo por base a quantidade de produtos disponíveis no mercado farmacêutico dos quais, cita-se; o Gris-PEG[®] uma dispersão de griseofulvina em uma matriz de poli (etileno glicol) (PEG); o Cesamet[®] que consiste da dispersão de nabilone em poli (vinil-pirrolidina) (PVP) desenvolvido pela Lilly Ltda; Zoladex[®] e Depot-profact[®] compostos por goserelina e buserelina respectivamente, dispersos em uma matriz de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) desenvolvido pela Astrazeneca Ltda. Diferentes técnicas são utilizadas na produção de dispersão sólida como a extrusão, spray drying, freeze-drying, co-precipitação e co-evaporação, no entanto, muitas destas técnicas agregam alto custo e complexidade (CHOKSHI & ZIA, 2004).

DONG et al (2008) avaliaram as propriedades apresentadas por

amostras compostas de acetato succinato hipromelose e um fármaco modelo quando fabricadas utilizando extrusão e co-precipitação. Os resultados mostraram que a dispersão do fármaco nas amostras fez-se de modo homogêneo, estando presente na sua forma amorfa independente da técnica de fabricação empregada. A técnica de co-precipitação produziu amostras com maior área superficial decorrente da alta porosidade e com superfície rugosa, enquanto que, as amostras fabricadas por extrusão apresentaram menor área superficial com maior densidade e superfície com pouca rugosidade. Os perfis de liberação do fármaco apontaram que para as amostras fabricadas por co-precipitação há liberação do fármaco se fez mais rápida do que nas amostras fabricadas por extrusão, tendo este último apresentado maior estabilidade em meio aquoso.

Com isso, o emprego da técnica de extrusão para a fabricação de dispersões sólidas tem ganhado destaque na área de desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos, dos quais se pode exemplificar, o Nuvaring[®] e o Implanon[®] que são produtos já consolidados no mercado farmacêutico no uso da terapia de reposição hormonal, fato este crucial no fomento de novos estudos envolvendo o emprego desta técnica no desenvolvimento de dispersões sólidas almejando diferentes aplicações (PANSAWAT et al., 2008).

No estudo feito por CROWLEY et al (2004) foi disperso guaifenesina em matrizes de etilcelulose, e os estudos de liberação *in vitro* mostram um controle na difusão do fármaco a partir da matriz é decorrente do menor grau de porosidade e maior tortuosidade. Durante o processo de extrusão os materiais poliméricos apresentaram-se moles ou fundidos sendo submetidos à intensa mistura resultante de altos valores de pressão oriundo da rosca fazendo com que ocorra a exclusão de bolhas de ar presente no pó inicial gerando um maior grau de compactação do material.

VISSER et al (2010) desenvolveram uma matriz composta por Inulina (polissacarídeo natural) e TMC240 (fármaco antiviral), sendo que a dispersão do fármaco na matriz polímero promoveu um aumento da sua solubilidade, fato este atribuído ao aumento na área de superfície, da propriedade higroscópica e diminuição no tamanho das partículas do fármaco aliado a sua dispersão na forma amorfa na matriz de inulina.

LIU et al (2010) estudaram o efeito dos parâmetros de processamento (temperatura de extrusão, velocidade da rosca e tempo de residência) no comportamento de dissolução do fármaco indometacina em amostras de Eudragit[®] E PO. Nas Figuras 8 e 9 estão apresentadas as micrografias que mostram o efeito destes parâmetros sobre a

homogeneidade da dispersão das partículas do fármaco na matriz polimérica.

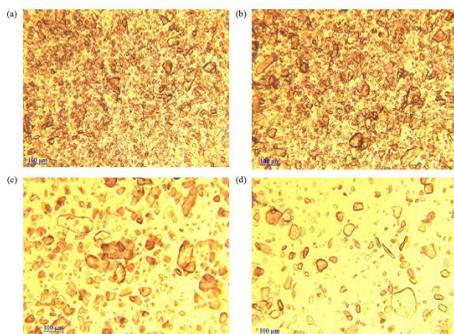


Figura 8: Micrografias ópticas da amostra fabricada empregando uma temperatura de 100°C e velocidade de rosca 20 rpm com os seguintes tempos de residência (segundos): (a) 55; (b) 100; (c) 145; (d) 285 (LIU et al., 2010).

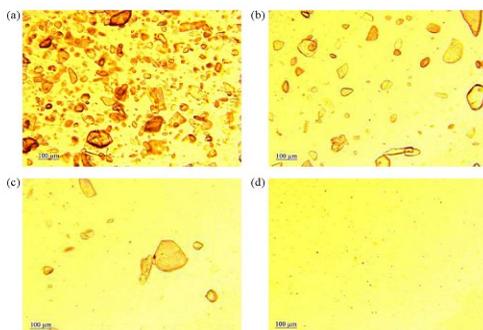


Figura 9: Micrografias ópticas da amostra fabricada empregando uma temperatura de 110°C e velocidade de rosca 100 rpm com os seguintes tempos de residência (segundos): (a) 55; (b) 100; (c) 145; (d) 285 (LIU et al., 2010).

Os resultados obtidos no estudo apontaram que as amostras fabricadas com maiores valores de temperatura e velocidade da rosca, dispunham de uma melhor dissolução do fármaco, tendo o tempo de residência apresentado pouca influência nesta propriedade (LIU et al., 2010).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A Figura 10 apresenta esquema representativo da metodologia empregada na fabricação por extrusão e caracterização das amostras extrudadas.

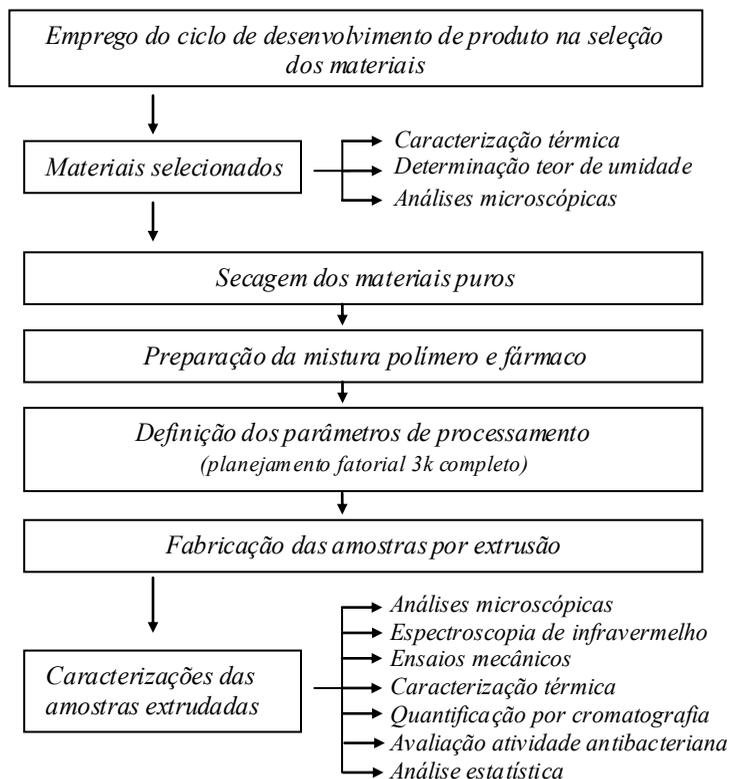


Figura 10: Esquema representativo da metodologia empregada para o desenvolvimento do trabalho.

3.1 PROCESSO DE DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO

O intento inicial deste trabalho fez-se no desenvolvimento de um filme transdérmico contendo um antibiótico, visando o tratamento de queimaduras de segundo e terceiro graus. Diante desta proposta, para melhor proceder a escolha dos materiais e dos ensaios de caracterização

a serem empregados no decorrer da pesquisa, foi utilizado conceitos referentes ao ciclo de desenvolvimento de produto que possibilitaram a condução de um universo de atividades relativas ao gerenciamento e transformação de recursos, informações e competências visando listar especificações relativas ao produto, que permitirão atender a necessidade do mercado atual.

3.1.1 Projeto Informacional

3.1.1.1 Estabelecimento das necessidades do produto

Otimizar a cadeia de produção de sistemas farmacêuticos com o uso de técnicas de fabricação comum a indústria, compõem um dos pontos a serem suplantados pela indústria farmacêutica. Outro ponto refere-se à inovação em aspectos tecnológicos quanto à eficácia e segurança visando contemplar a demanda requerida pelos sistemas de saúde (CROWLEY et al., 2004; KENNEDY et al., 2007).

No Brasil são destinadas ao sistema único de saúde (SUS) quantias na ordem de milhões de reais, repassado pelo governo as diferentes instituições de saúde. Dados de 2010 reportam que o SUS, gasta cerca de R\$ 4 milhões por mês em cirurgias e atendimentos ambulatoriais a queimados, entretanto não arca com o tratamento de reparação que visa reduzir o impacto das sequelas decorrentes da queimadura (FRANÇA, 2010)

Os tratamentos tradicionais dos quais os pacientes queimados são submetidos envolvem, entre outros, a aplicação tópica de antibióticos, podendo esta aplicação dar-se, basicamente, de duas maneiras: método aberto e método fechado. Em ambos os métodos, o antibiótico é aplicado diretamente sob o local lesado, necessitando da reaplicação diária além da lesão estar sujeita à sujidade ambiente (RAGONHA et al., 2005).

Com isso, a indústria farmacêutica vem nos últimos anos pesquisando novos produtos visando sobrepujar este problema. Exemplos de produtos como o Allewyn[®], Aquacel[®] que são curativos compostos por polímeros hidrofílicos capazes de adsorver o exsudado, já estão disponível no mercado. Outro exemplo refere-se ao Acticoat[®], produto composto por malhas de polietileno de alta densidade e nanopartículas de prata que além de permitir a adsorção o exsudado tem ação antibacteriana mediada pela prata. No entanto, por ser um produto importado tem seus preços (sem contabilizar taxas e impostos) variantes entre 40,50 até 350,00 euros.

Mediante a este cenário, visualiza-se um nicho de oportunidade no que tange o desenvolvimento de um produto que supra essas carências do mercado farmacêutico e médico, sendo que a partir da interpretação e conversão dessas carências foi possível estabelecer as necessidades e requisitos do produto.

3.1.2 Projeto conceitual

Dando continuidade as etapas do ciclo de desenvolvimento do produto, na fase do projeto conceitual realizou-se a identificação das funções e formas geométricas do produto. Foi empregada a técnica de decomposição funcional, que identifica uma função principal e a subdivide em funções de menor complexidade. Portanto, foram relacionadas às seguintes funções:

- Função principal: Liberação do fármaco;
- Subfunções: Atividade antibacteriana, estabilidade térmica e química, biodegradabilidade, biocompatibilidade e resistência mecânica.

3.1.2.1 Pesquisa de alternativas de soluções

A busca de alternativas de soluções para as funções e subfunções anteriormente listadas, fez-se através do levantamento dos principais tipos de sistemas farmacêuticos de liberação de fármacos disponíveis no mercado. Os resultados mostraram que nos últimos anos tem ganhando notoriedade na indústria farmacêutica o desenvolvimento e a fabricação de sistemas como:

- Filmes transdérmicos, que são sistemas adesivos que quando aplicados sobre a pele, liberam o fármaco possibilitando que o mesmo, após atravessar as diversas camadas da pele, alcance a corrente sanguínea;
- Nanopartículas, que são sistemas carreadores de fármacos que apresentam diâmetro inferior a 1 μ m. Nanopartículas abrangem as nanocápsulas e nanoesferas.
- Sistemas subcutâneos que podem ser do tipo matricial ou reservatório possuem dimensões variadas e são aplicados, comumente, na região subcutânea possibilitando a liberação do fármaco;

3.1.3 Projeto Preliminar

3.1.3.1 Seleção do polímero

Para a escolha do polímero, foram avaliados alguns critérios como, processabilidade na extrusora, estabilidade dimensional e térmica, biodegradabilidade, biocompatibilidade e custo. Dos materiais previamente selecionados, que foram a policaprolactona (PCL), poli etileno de alta densidade (PEAD) e amido-celulose (nome comercial Mater Bi[®] grade Y101U), foi escolhido o amido-celulose, pois foi o material que melhor preencheu os critérios avaliados.

Produtos Mater Bi[®] são materiais termoplásticos baseados em amido, desenvolvido e comercializado pela Novamont SpA (Itália), sendo classificados nas classes A, Z, V e Y. O Mater Bi[®] Y101U se refere a uma blenda composta de amido, derivados de celulose e aditivos naturais (PEREIRA et al, 1998; BASTIOLI, 1998). Para tanto, no descrever deste trabalho será empregado o termo amido-celulose quando se referido ao produto comercial Mater Bi[®] Y101U. A Figura 11 apresenta a estrutura química do produto comercial Mater Bi[®] Y101U.

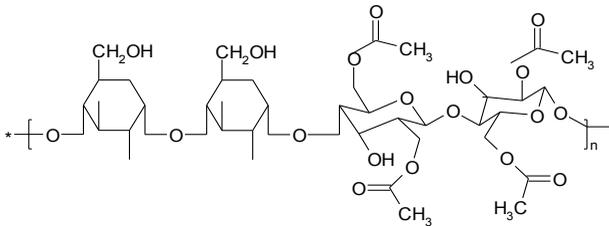


Figura 11: Estrutura química do produto comercial Mater Bi[®] Y101U (BASTIOLI, 1998).

Este material tem por características prover uma alta estabilidade dimensional e rigidez perante o uso de técnicas de fabricação que envolva calor, sendo suas propriedades mecânicas e de moldagem semelhantes às apresentadas pelo poliestireno (BASTIOLI, 1998). A Tabela 1 apresenta as propriedades físicas do amido-celulose (nome comercial Mater Bi[®] Y101U).

Tabela 1: Propriedades físicas do amido-celulose (nome comercial Mater Bi® Y101U) (BASTIOLI, 1998).

<i>Teste</i>	<i>Método</i>	<i>Unidade</i>	<i>Mater Bi® Y101U</i>
Densidade	Picnômetro	g/cm ³	1.35
Índice de fluidez	ASTM D1238	g/10min	10÷15
Resistência a tração	ASTM D882	MPa	25÷30
Ruptura no alongamento	ASTM D882	%	2÷6
Módulo de elasticidade	ASTM D882	MPa	2100÷2500

3.1.2.2 Seleção do fármaco

Para a seleção do antibiótico a ser empregado neste estudo, foram considerados aspectos referentes à classe farmacológica, custo e estabilidade térmica. Mediante esta análise, inicialmente foram selecionados dois diferentes tipos de antibióticos, o sulfato de gentamicina e a sulfadiazina de prata, sendo ao final escolhido a sulfadiazina de prata por melhor preencher as necessidades previamente determinadas.

A sulfadiazina de prata é um agente bacteriostático tópico da classe das sulfonamidas. Foi desenvolvida por Charles L. Fox Jr., da Universidade de Columbia através da associação do nitrato de prata e da sulfadiazina, dando origem a um composto extremamente efetivo contra infecções aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA), em 1973. A partir de sua aprovação, rapidamente tornou-se o fármaco de escolha no tratamento de queimaduras devido ao amplo espectro de ação antimicrobiano além de sua ação antifúngica (RAGONHA et al., 2005).

O mecanismo de ação da sulfadiazina de prata decorre da associação do íon de prata as cadeias de DNA, enquanto que a sulfadiazina atua no metabolismo bacteriano como agente análogo ao PABA (PATEL et al, 2008). Poucos são os casos de resistência bacteriana relacionado ao uso da sulfadiazina de prata, sendo esta efetiva contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Enterobacteriaceae* e *Candida albicans* (AHUJA et al., 2009).

A sulfadiazina de prata (Figura 12) apresenta uma massa molar de 357,14 g/mol, estando disposta na forma de pó cristalino de coloração branca à ligeiramente amarelada. Praticamente insolúvel em água, etanol, éter e clorofórmio (USP, 2007).

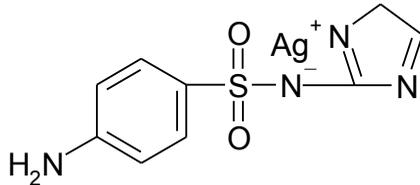


Figura 12: Estrutura química da sulfadiazina de prata (USP, 2007).

3.2 MÉTODOS

3.2.1 Caracterização do amido-celulose e da sulfadiazina de prata pura.

3.2.1.1 Caracterização térmica do amido-celulose e sulfadiazina de prata

A determinação de qual valor máximo e mínimo de temperatura que poderiam ser submetidos os materiais durante a extrusão, sem que houvesse comprometimento de suas propriedades, foi necessário num primeiro momento avaliar as propriedades térmicas do amido-celulose e da sulfadiazina de prata por calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise termogravimétrica (TGA), sendo ambas as análises realizadas no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

As curvas de DSC dos materiais foram obtidas sob atmosfera de nitrogênio (50 cm³/min) e uma taxa de aquecimento de 10°C/min utilizando o DSC-50 Shimadzu. Para o amido-celulose duas amostras foram analisadas, sendo a primeira amostra armazenada em um dessecador, enquanto que a segunda amostra foi mantida em condições ambientes de temperatura e umidade. Ambas foram submetidas a um primeiro aquecimento visando eliminar a história térmica, e em seguida, aquecidas em uma rampa de temperatura de 25°C a 200°C, sendo suas massas iguais a 6,5 mg e 8,8 mg, respectivamente. A amostra de sulfadiazina de prata foi aquecida de 25°C a 350°C com massa igual a 1 mg.

Os termogramas de TGA dos materiais foram obtidos utilizando TGA-50 Shimadzu sob atmosfera de ar com taxa de aquecimento igual a 10°C/min. As amostras foram aquecidas de 25°C a 650°C sendo mantida sob isoterma de 10 minutos à 180°C visando avaliar a estabilidade térmica dos materiais. A massa das amostras de amido-celulose e sulfadiazina de prata foram de 7,71 mg e 11,88 mg, respectivamente.

3.2.1.2 Determinação do teor de umidade do amido-celulose

Visando determinar o teor de umidade do polímero e fármaco, alíquotas contendo aproximadamente 1 g de amido-celulose e 50 mg de sulfadiazina de prata, foram postas em uma estufa modelo Nova Ética a uma temperatura de $105 \pm 2^\circ\text{C}$, sendo em tempos pré-determinados retirados da estufa e pesados. Em seguida, as amostras foram repostas na estufa até disporem de peso constante. O teor percentual de umidade retirada ($W_{\text{água}}$) foi calculado conforme equação abaixo:

$$W_{\text{água}} = \left[\frac{W_i - W_f}{W_i} \right] \times 100$$

Aonde, $W_{\text{água}}$ representa a porcentagem de umidade retirada, W_i o peso inicial e W_f o peso final da amostra.

3.2.1.3 Microscopia eletrônica de varredura

A caracterização da morfologia e do tamanho das partículas de sulfadiazina de prata e dos grânulos de amido-celulose foi feita através da análise das micrografias obtidas a partir do microscópio eletrônico de varredura modelo Jeol JSM-6390LV, disponibilizado no Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME – UFSC). As partículas de sulfadiazina de prata e amido-celulose foram anexadas a um *stub*, com auxílio de uma fita de carbono, e recobertas com ouro utilizando um metalizador modelo D2 Diode Sputtering System.

Para a caracterização quantitativa e qualitativa do polímero e fármaco foi empregado o espectrômetro de energia dispersiva (EDS) da marca Thermo Scientific, acoplado ao microscópio eletrônico de varredura.

3.2.1.4 Micrografia óptica de luz polarizada

Para avaliar a mesoestrutura das partículas de sulfadiazina de prata e dos grânulos de amido-celulose foram realizados diferentes aumentos de imagem, através do emprego do microscópio óptico modelo Leica DMLM, pertencente ao laboratório CIMJECT. Na preparação da amostra do amido-celulose foi necessário proceder ao corte manual o mesmo, visando obter amostras com espessura não maior que 0,06 mm. Ambas as amostras, fármaco e polímero, foram postas em uma lâmina e aplicado óleo de imersão para obter melhor visualização dos materiais.

3.2.2 Caracterizações das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata

3.2.2.1 Pré-secagem dos materiais

As amostras de amido-celulose e sulfadiazina de prata foram mantidas em uma estufa durante 48 horas a uma temperatura de $105 \pm 2^\circ\text{C}$, visando reduzir os efeitos da umidade presente nos materiais sob as propriedades finais das amostras extrudadas. Após esse período de tempo, as amostras foram retiradas da estufa e armazenadas num dessecador contendo sílica gel.

3.2.2.2 Mistura do amido-celulose e sulfadiazina de prata

As misturas do amido-celulose e da sulfadiazina de prata foram feitas proporcionalmente, com uma razão de massa igual a 90 % de polímero e 10 % de fármaco. Visando prover uma melhor homogeneização dos materiais, foi utilizado um recipiente conectado a um misturador mecânico, modelo Fisotom - 713D, responsável por rotacionar o aparato a uma velocidade constante de 100 rpm durante 30 minutos.

3.2.2.3 Definição dos parâmetros de processamento

As condições de processamento definidas levaram em consideração os resultados obtidos nas análises térmicas, estando às temperaturas de escolha para o trabalho acima da temperatura de transição vítrea e abaixo da temperatura de decomposição dos materiais, além de atender a capacidade mínima e máxima de trabalho da extrusora para o processamento destes materiais.

Para avaliar os efeitos dos parâmetros de processamento e suas contribuições sobre as propriedades das amostras extrudadas, as condições experimentais foram estabelecidas através do planejamento fatorial 3k completo. As variáveis independentes abordadas neste trabalho (X_1 = Temperatura das seções e X_2 = velocidade da rosca) e seus níveis são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Limites inferiores e superiores das variáveis de processamento.

<i>Fatores</i>	<i>Níveis</i>		
	<i>-1</i>	<i>0</i>	<i>1</i>
<i>X₁: Temperatura das seções</i>	160	175	190
<i>X₂: Velocidade da rosca</i>	40	60	80

Para confirmação dessas condições experimentais foram realizados alguns testes prévios na extrusora, visando determinar a faixa de trabalho relativo à temperatura das seções e a velocidade de rosca. A Tabela 3 apresenta as condições de processamento fornecidas pelo software STATGRAPHICS Centurion XV através do emprego do planejamento fatorial 3k completo.

Tabela 3: Planejamento fatorial 3k completo.

<i>Bloco</i>	<i>Temperatura das seções (°C)</i>	<i>Velocidade da rosca (rpm)</i>
1	160	80
2	190	40
3	175	40
4	190	80
5	190	60
6	160	60
7	175	80
8	160	40
9	175	60

3.2.2.4 Fabricação das amostras por extrusão

Para a fabricação das amostras foi utilizado uma extrusora modelo LAB-14 de rosca única, tendo uma razão de comprimento e diâmetro (L/D) igual a 20. Devido à característica higroscópica do amido-celulose se optou neste trabalho em prover o resfriamento do material extrudado utilizando um aparato de ventilação, posicionado entre a extrusora e a peletizadora. O uso deste aparato permitiu que as amostras fossem resfriadas sem que houvesse contato com água.

3.2.2.5 Microscopia óptica de luz polarizada

Para avaliar a distribuição e dispersão das partículas de sulfadiazina de prata nas amostras extrudadas, foram realizados diferentes aumentos de imagem através do emprego do microscópio óptica modelo Leica DMLM, pertencente ao laboratório CIMJECT. As amostras extrudadas foram cortadas manualmente em espécimes com espessura menor a 0,06 mm e colocadas sob lâminas com óleo de imersão.

3.2.2.6 Microscopia eletrônica de varredura

Com o objetivo de avaliar a microestrutura da superfície e da superfície fraturada das amostras extrudadas bem como a dispersão das partículas do fármaco na matriz polimérica, utilizou-se o microscópio eletrônico de varredura modelo Jeol JSM-6390LV com fonte de tungstênio e detector de elétrons secundários e retroespalhados, pertencente ao Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME – UFSC). A fratura das amostras foi feita em nitrogênio líquido (fratura criogênica), sendo todas recobertas com uma fina camada de ouro através do emprego de um metalizador modelo D2 Diode Sputtering System.

3.2.2.7 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier

A espectroscopia de infravermelho permite identificar se possíveis interações entre fármaco e polímero faz-se necessário, visto que estas podem influenciar em sobremaneira as propriedades mecânicas e térmicas das amostras extrudadas. Para tanto, amostras contendo amido-celulose puro e amido-celulose/sulfadiazina de prata foram analisadas por FTIR, usando a técnica de Refletância Total Atenuada (ATR). As análises foram realizadas no Laboratório Interdisciplinar de Materiais

(LABMAT), da Universidade Federal de Santa Catarina, em um espectrofotômetro modelo *Tensor 27* (Bruker) na faixa de 4000 cm^{-1} a 600 cm^{-1} .

3.2.2.8 Ensaios mecânicos

Visando avaliar as propriedades mecânicas e viscoelásticas das amostras extrudadas em função da temperatura, tempo e frequência quando são submetidos a uma força periódica, foram realizados ensaios dinâmicos e quasi-estáticos das amostras extrudadas de amido-celulose puro e amido-celulose/sulfadiazina de prata fazendo uso do equipamento de análise dinâmico-mecânico DMA Q800 da TA Instruments, pertencente ao laboratório CIMJECT do Departamento de Engenharia Mecânica da UFSC. O tipo de garra de flexão em dois pontos (*single cantilever*) foi adotado na realização dos ensaios.

Os ensaios quasi-estáticos foram realizados em temperatura constante de 30°C e taxa de carregamento de $2\text{N}/\text{min}$ até uma força máxima de 18 N . As respostas avaliadas foram módulo elástico na faixa de deformação entre $0,2$ a $0,4\%$, tensão máxima e deformação na ruptura, sendo estas obtidas a partir da análise de 5 amostras.

Para os ensaios dinâmicos a faixa de temperatura selecionada foi de 50°C a 170°C , a uma taxa de aquecimento de $3^{\circ}\text{C}/\text{min}$, frequência de 1 Hz e deformação máxima de $0,3\%$. Todas as análises foram feitas em triplicatas.

Devido à característica elíptica das amostras extrudadas e ao fato do equipamento de DMA Q800 não dispor da análise de peças elípticas, foi necessário suceder previamente uma seleção das amostras, escolhendo apenas aquelas que dispusessem de menores variações entre o diâmetro maior e menor. Desta forma, a determinação dos valores dimensionais foi feito através da média dos valores de diâmetro obtidos de cinco diferentes pontos da amostra, sendo selecionadas aquelas que apresentaram entre os pontos variações dimensionais menores que $0,03\text{ mm}$. Para fazer essas medições, foi utilizado um micrometro IP65 Mytutoyo.

3.2.2.9 Caracterização térmica

A avaliação de possíveis mudanças químicas e físicas nas amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata após serem extrudadas, foi feita através do emprego das técnicas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise termogravimétrica (TGA).

As análises de DSC foram realizadas no aparelho DSC-50 Shimadzu, sob atmosfera de nitrogênio ($50 \text{ cm}^3/\text{min}$) com taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$, em uma faixa de temperatura de 25 a 300°C , sendo pesadas alíquotas das amostras com massas entre 10 – 11 mg. Para as análises termogravimétricas foi utilizado o equipamento Shimadzu TGA-50, sendo a análise feita sob atmosfera de nitrogênio (fluxo de $50 \text{ ml}/\text{min}$), com taxa de aquecimento de $10^\circ \text{C. min}^{-1}$ em uma faixa de temperatura entre 25 e 900°C . Todas as análises foram realizadas no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

3.2.2.10 Doseamento da sulfadiazina de prata por cromatografia de camada delgada de alta eficiência

3.2.2.10.1 *Preparo da solução padrão de sulfadiazina de prata*

A solução padrão com concentração final de $0,2 \text{ mg}/\text{mL}$ foi preparada dissolvendo-se 20 mg de sulfadiazina de prata padrão em 3 mL de hidróxido de amônia. Este volume, após tempo necessário para solubilização, foi transferido para um balão volumétrico de 10 ml sendo acrescido 7 mL de metanol. Uma alíquota igual a 1 mL foi transferido para outro balão volumétrico de 10 mL, sendo completado com metanol (USP, 2007).

3.2.2.10.2 *Curva analítica da sulfadiazina de prata*

Para a construção da curva analítica por CCDAE foram aplicados sob a placa cromatográfica volumes entre $2,5 \mu\text{L}$ e $7,0 \mu\text{L}$ da solução padrão de sulfadiazina de prata, equivalente a uma faixa de massa entre $0,5 \mu\text{g}$ e $1,4 \mu\text{g}$. Para cada placa cromatográfica preparada, fez-se necessário repetir a aplicação dos volumes de solução padrão, sendo em seguida, realizadas as etapas condizentes ao procedimento cromatográfico. As áreas relativas aos picos da solução padrão foram então identificadas e correlacionadas com o respectivo volume da solução padrão para elaboração da curva e análise de regressão. A partir da equação obtida através da análise de regressão da curva, foi possível determinar a taxa de recuperação da sulfadiazina de prata incorporada na matriz de amido-celulose.

3.2.2.10.3 Preparo da amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata

Alíquotas de 200 mg das amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata processadas nas diferentes condições de temperatura e velocidade de rosca, foram pesadas em uma balança analítica e acrescido 4 mL de hidróxido de amônia, permanecendo sob agitação durante 12 horas para extração do fármaco. O volume do balão volumétrico foi completado com metanol. Em seguida, uma alíquota de 1 mL foi transferida a outro balão volumétrico de 10 mL e acrescentado 9 mL de metanol.

Para confirmar que o tempo de 12 horas era suficiente para que houvesse a extração de todo o fármaco, foi feita uma solução com condição de preparação igual às outras amostras, porém deixando-a sob agitação durante 52 horas. Ao final deste tempo, uma alíquota da amostras foi analisada apresentando valores de recuperação do fármaco similares às amostras submetidas à agitação por somente 12 horas.

3.2.2.10.4 Procedimento cromatográfico

As análises cromatográficas para a construção da curva analítica e determinação do teor de sulfadiazina de prata recuperada foram feitas num cromatógrafo de camada delgada de alta eficiência (CCDAE) modelo CAMAG equipado com aplicador automático CAMAG Linomat 5, cuba de saturação de controle automático CAMAG ADC 2 e um densitômetro CAMAG TLC SCANNER 3 controlado por software winCATS Planar Chromatography Manager. Placas de vidro de sílicagel F₂₅₄ (200 mm x 100 mm - Merck) foram empregadas, sendo a fase móvel constituída por hidróxido de amônia: metanol: clorofórmio (10:40:70 v/v/v) (USP, 2007).

Para a preparação das placas cromatográficas (placa de vidro de sílicagel F₂₅₄) foi utilizado o aplicador automático CAMAG Linomat 5. Os volumes de solução padrão e da amostra a serem aplicados na placa cromatográfica foram definidos previamente com auxílio do Software winCATS. Neste sentido, os volumes definidos variaram de 2,5 µL e 7,0 µL de solução padrão de sulfadiazina de prata enquanto que, para as amostras extrudadas, o volume aplicado a placa foi igual a 5 µL, sendo as análises feitas em triplicata.

Após término da aplicação da solução padrão e das soluções referente às amostras na placa de sílicagel, as bandas foram secas e a separação foi realizada em uma cuba de saturação automática ADC 2, padronizando-se a saturação com a fase móvel por 20 min à temperatura

ambiente antes da colocação da placa, cujo o desenvolvimento foi padronizado até a fase móvel atingir em sentido ascendente 70 mm da placa. Em seguida, a placa foi completamente seca e submetida à análise densitométrica no densitômetro CAMAG TLC SCANNER 3 em um comprimento de onda igual a 254 nm. Os dados das análises foram obtidos através do software winCATS.

3.2.2.11 Avaliação da atividade antibacteriana das amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata

Para avaliar a atividade antibacteriana contra a *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* da sulfadiazina de prata após sua extrusão com amido-celulose, foram preparados por compressão a quente discos das amostras com diâmetro médio de 5 mm.

3.2.2.11.1 Preparação do meio de cultura ágar Müller-Hinton

Para a preparação do meio de cultura ágar Müller-Hinton foram pesados 22,8 g de meio de cultura (Becton, Dickison and Company), sendo adicionado a esta alíquota 600 mL de água destilada. Após completa solubilização do meio de cultura, foi feita a esterilização da solução em autoclave (AV 30, Phoenix) durante 15 minutos a 121°C com uma pressão de 15 psi. Em seguida, resfriou-se o meio de cultura à temperatura ambiente e então, volumes de aproximadamente 20 mL foram adicionados a placa petri estéreis (100 mm x 20 mm) sendo posteriormente armazenado em uma geladeira com temperatura entre 2 e 8°C.

3.2.2.11.2 Microorganismos e padronização do inóculo

Os testes foram realizados através do método de difusão em ágar com o objetivo de avaliar a manutenção da atividade antibacteriana da sulfadiazina de prata após sua extrusão, sendo selecionados os seguintes tipos de bactérias:

- Gram-positiva: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) (Newprov Produtos para Laboratório Ltda. Pinhais- Brasil);
 - Gram-negativa: *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) (Newprov Produtos para Laboratório Ltda. Pinhais- Brasil);
- Cepas padrão de ambas as bactérias foram colocadas, cada qual em um tubo de ensaio com caldo de digestão de soja mais caseína (TSB)

(Himedia Laboratories PVT, Índia) e armazenadas durante 24 horas em estufa com temperatura de 37°C. Após esta etapa, com auxílio de uma alça de níquel cromo estéril foram coletadas amostras da cepa padrão de *S. aureus* e *P. aeruginosa* com posterior repique em ágar Müller-Hinton. As amostras foram armazenadas numa estufa com temperatura igual a 37°C durante 24 horas, visando favorecer o crescimento bacteriano. Devido ao fato da bactéria *S. aureus* apenas crescer em ambiente anaeróbico, foi necessário usar uma jarra de anaerobiose.

Passada às 24 horas, as placas foram retiradas da estufa e com auxílio de uma alça níquel-cromo, amostras das colônias de *S. aureus* e *P. aeruginosa* foram coletadas e diluídas em uma solução salina 2%. Após serem homogeneizadas em salina, as amostras foram comparadas em série com a escala de Mac Farland 0,5 (padrão de turbidez), que corresponde aproximadamente a uma diluição de 10⁸ de unidades formadoras de colônia (UFC) por mililitros.

3.2.2.11.3 Determinação do halo de inibição de crescimento bacteriano

A inoculação da *P. aeruginosa* e *S. aureus* nas placas contendo meio de cultura ágar Müller-Hinton, foi utilizado um swab estéril umedecido na solução salina 2% contendo amostras das bactérias (procedimento feito separadamente para cada tipo de bactéria) e em seguida, aplicados em toda a superfície do ágar Müller-Hinton já disposto na placa petri.

Concluída esta etapa, a placa petri foi dividida em quatro quadrantes, no qual em três quadrantes foram postos os discos (5 mm) relativos a amostra do material extrudado contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata, sendo no quarto quadrante posto um disco (5mm) contendo apenas amido-celulose puro, para efeito de controle. Esse procedimento foi feito para cada condição de processamento feita neste trabalho.

Após esta etapa, as placas foram incubadas numa estufa a 37°C durante 24 horas, sendo após este período avaliado com auxílio de um paquímetro o diâmetro dos halos de inibição de crescimento da *P. aeruginosa* e *S. aureus*.

3.2.2.12 Análise estatística

O planejamento fatorial 3k completo foi utilizado visando não apenas definir as condições experimentais que seriam realizadas neste trabalho, mas também identificar quais variáveis e interações

influenciavam significativamente sob propriedades mecânicas e dimensionais. Os dados foram tratados estatisticamente utilizando o software STATGRAPHICS Centurion XV.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 DESENVOLVIMENTO DO PRODUTO

4.1.1 Matriz da casa da qualidade do projeto

A partir das necessidades do produto foram determinados os requisitos e as necessidades do projeto. Para obter a hierarquização dos requisitos do projeto a partir do relacionamento com as necessidades foi utilizada a casa da qualidade, sendo esta ferramenta aplicada neste trabalho visando classificar os requisitos de projeto de acordo com a importância das necessidades do mesmo.

Essa classificação é apresentada na Tabela 4, estando os valores estabelecidos entre 0 e 5, sendo atribuído um maior valor aos requisitos de projeto considerados de fundamental importância para a necessidade do projeto e valores menores para requisitos que apresentem média e baixa importância para a necessidade do projeto.

Tabela 4: Matriz da casa de qualidade do projeto.

Requisitos de Projeto	Necessidades de Projeto												
	Polímero processável por extrusão	Estabilidade térmica do polímero e fármaco	Fármaco micronizado $\approx 2 \mu\text{m}$	Polímero biocompatível	Compatibilidade química entre polímero e fármaco	Razão L/D da rosca e design da rosca	Variação de temperatura na extrusora	Variação na velocidade da rosca da extrusora	Resfriamento do material extrudado	Resistência mecânica	Resistência ao vapor	Resistência térmica	Importância
O SLF é resistente mecanicamente	3	4	4	2	3	4	5	5	4	5	3	3	5
O SLF possui boa dispersão do fármaco	3	4	5	5	3	5	5	5	4	4	3	4	5
O SLF dispõe de fácil aplicação	4	3	3	4	3	4	4	4	3	5	4	4	4
O SLF apresenta baixo custo	2	2	4	3	2	1	1	1	2	2	2	2	2
O SLF é fabricável por extrusão	5	5	4	4	4	4	5	5	4	4	4	5	5
O SLF apresenta perda de desempenho	2	4	2	2	3	2	3	4	4	5	5	5	4
O SLF apresenta atividade antibacteriana	2	5	4	3	4	3	5	5	3	2	2	2	4

A análise da matriz da casa da qualidade do projeto proporcionou o estabelecimento dos requisitos mais importantes para o desenvolvimento do produto que foram, principalmente, o sistema de liberação de

fármaco (SLF) ser resistente mecanicamente, possuir boa dispersão do fármaco e ser fabricável por extrusão.

4.1.2 Produtos obtidos

Para o esboço das formas geométricas, foram consideradas as características da matriz da extrusora, pertencente ao laboratório CIMJECT, bem como a forma final almejada para o produto. Com isso, foram selecionadas duas formas geométricas, sendo a primeira condizente a um sistema matricial elíptico, escolha esta feita considerando a geometria proporcionada pela matriz da extrusora (Figura 13a), cujos valores dimensionais eram dependentes das condições de processamento e a partir dessas foram feitas as caracterizações microestruturais, térmicas e mecânicas. Na escolha da segunda geometria, um filme transdérmico (Figura 13b), foi considerada a forma final do produto que se almeja, sendo a partir dessa amostra feita a análise de atividade antibacteriana. Para a obtenção dos filmes transdérmicos foi necessário promover a compressão a quente das amostras extrudadas (forma elíptica), tendo ao final filmes com espessuras próximas a 0,5 mm.

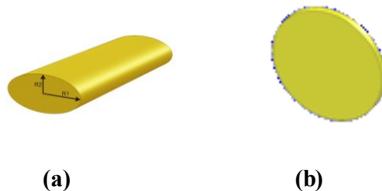


Figura 13: Formas geométricas das amostras utilizadas neste trabalho, sendo (a) um sistema matricial elíptico e (b) um filme transdérmico.

4.2 CARACTERIZAÇÕES DOS MATERIAIS PUROS

4.2.1 Caracterização térmica do amido-celulose e sulfadiazina de prata

O emprego de técnicas de processamento que envolva calor na fabricação de produtos compostos por biopolímeros, requer a compreensão das diferentes reações químicas e físicas que se sucedem mediante ação da temperatura. A avaliação da estabilidade térmica dos materiais perante a exposição em diferentes valores de temperatura e

tempo faz-se, do mesmo modo, necessária (LIU et al., 2009). A Figura 14 apresenta as curvas de TGA e DrTGA para a amostra de amido-celulose puro com isoterma de 10 minutos à 180°C.

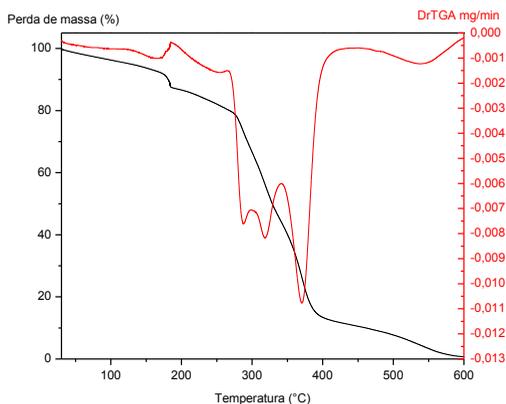


Figura 14: Curva de TGA e DrTGA da amostra de amido-celulose puro.

Na curva de TGA do amido-celulose verifica-se a presença de quatro estágios principais de perda de massa, estando estes associadas à decomposição dos componentes principais da matriz polimérica, que são os aditivos, amido, celulose e seus derivados (ALVAREZ & VÁZQUEZ, 2004). O primeiro estágio de perda de massa entre 122°C e 186°C ($T_{\text{pico}} \sim 167^{\circ}\text{C}$) é correspondente à degradação dos aditivos presentes na matriz de amido-celulose. O segundo e terceiro estágio ocorrem entre 266°C e 301°C ($T_{\text{pico}} \sim 287^{\circ}\text{C}$) e 301°C e 340°C ($T_{\text{pico}} \sim 318^{\circ}\text{C}$) são referentes à degradação do amido e por fim o quarto estágio de perda de massa entre 342°C e 433°C ($T_{\text{pico}} \sim 370^{\circ}\text{C}$) corresponde à degradação da celulose e seus derivados (ALVAREZ et al., 2007).

A manutenção sob isoterma a 180°C por 10 minutos não acarretou detrimento dos componentes da matriz de amido-celulose. A partir da deconvolução dos picos da curva de DrTGA, foi possível calcular o percentual de perda de massa apresentada nos diferentes estágios de degradação e o resíduo final para a amostra de amido-celulose, dados apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Principais estágios envolvidos na degradação do amido-celulose.

<i>Etapas</i>	<i>Amido-celulose puro</i>	
	<i>Temperatura do pico (°C)</i>	<i>Perda de massa (%)</i>
<i>1</i>	167,49	8,74
<i>2</i>	287,40	0,57
<i>3</i>	317,65	86,68
<i>4</i>	370,07	0,57
<i>5</i>	537,70	2,65
<i>Resíduo</i>	-----	0,78

Os resultados obtidos referentes à porcentagem de perda de massa, nos diferentes estágios de degradação do amido-celulose, foram similares aos resultados obtidos num estudo anteriormente feito por PEREIRA et al (1998), do qual expôs que a quantidade de amido no produto Mater Bi[®] Y101U, neste trabalho tratado como amido-celulose, é maior que 85% da quantidade total de componentes da matriz.

A Figura 15 mostra a curva de TGA e DrTGA para a sulfadiazina de prata entre 25°C a 650°C. A decomposição do fármaco apresenta um primeiro estágio de perda de massa entre 301°C a 350°C ($T_{\text{pico}} \sim 320^\circ\text{C}$), associado à decomposição da 2-aminopirimidina, seguido pela decomposição do anel aromático e das duas moléculas de dióxido de enxofre entre 475°C a 549°C ($T_{\text{pico}} \sim 518^\circ\text{C}$), tendo como resíduo final à prata metálica em um percentual igual a 35,52% (EL-BARADIE, 2005).

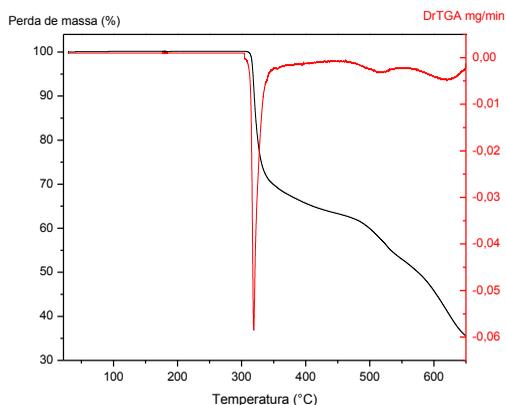


Figura 15: Curvas de TGA e DrTGA da amostra de sulfadiazina de prata.

A presença de grupamentos hidroxilas na estrutura do amido-celulose atribui à mesma, a capacidade de não somente estabelecer ligações intermoleculares como também estabelecer ligações com moléculas de água, quando exposto a ambientes com alto percentual de umidade. Como efeito, o aumento da umidade faz com que ocorra uma diminuição no número de interações entre a celulose e o amido, devido ao estabelecimento de novas ligações entre as moléculas de água com os polímeros, diminuindo a compactação das cadeias poliméricas, alterando assim, o volume livre e conseqüentemente a temperatura da transição vítrea do polímero (MA et al., 2008; ALVAREZ et al., 2007).

Mediante a isto, foram realizadas duas análises de DSC com o objetivo de avaliar a ação plastificante promovida pelas moléculas de água sob o amido-celulose, através da mensuração dos valores relativos à transição vítrea (T_g) do material, sendo uma amostra dessecada e outra não dessecada. Os resultados das curvas de DSC estão apresentados na Figura 16.

Na análise das curvas de DSC é possível visualizar uma diminuição no valor da T_g do amido-celulose quando exposto a um ambiente com presença de umidade (não dessecado). Sendo que, para a amostra de amido-celulose não dessecada o valor da T_g foi igual a $100,39^\circ\text{C}$, enquanto que a amostra dessecada apresentou uma T_g de $137,35^\circ\text{C}$ confirmando, neste caso, a ação plastificante das moléculas de água na amostra de amido-celulose (ALVAREZ et al., 2007).

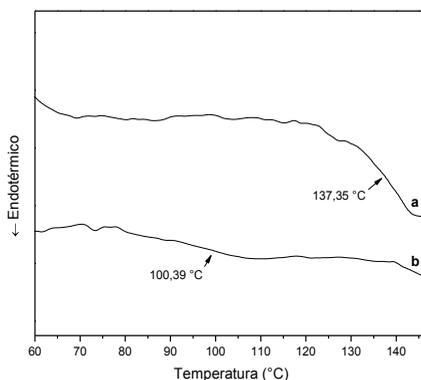


Figura 16: Curvas de DSC para: (a) amostra de amido-celulose dessecada; (b) amostra de amido-celulose não dessecada.

Para ambas as amostras de amido-celulose, as curvas de DSC apontaram a presença de uma única transição, sendo esta de segunda ordem, correspondente à transição vítrea, estando este resultado de acordo com o observado por outros autores, que caracterizam este material (Mater Bi[®] Y1010U) como sendo totalmente amorfo (BASTIOLI, 1998; RUTKOWSKA et al., 2004).

4.2.2 Determinação do teor de umidade do amido-celulose

Devido à característica hidrofílica do amido-celulose foi necessário determinar previamente o teor de umidade presente na amostra. Segundo LIU et al (2009) a presença de umidade em amostras poliméricas pode acarretar mudanças nas propriedades físicas e químicas do produto final, incluindo a degradação química, alteração no perfil de dissolução, no índice de fluidez e na compactação do material. Além disso, durante o processo de extrusão, a evaporação das moléculas de água pode ocasionar deformações físicas (vazios) nas amostras extrudadas.

A temperatura empregada para a secagem do amido-celulose e da sulfadiazina de prata foi de 105°C, sendo esta escolha tomada considerando dados descritos por RUTKOWSKA et al (2004) e USP (2007), respectivamente. A partir dos resultados de perda de umidade, foi possível observar que num período de 36 horas ocorreu uma redução de aproximadamente 12% da massa inicial do amido-celulose e de 2% da sulfadiazina de prata. Após este período de tempo, as variações de peso dos materiais se mantiveram aproximadamente constante, sendo que ao final da análise as amostras de polímero apresentaram uma redução de $12,11 \pm 0,47\%$ em relação ao seu peso inicial. Segundo ALVAREZ et al (2007) a quantidade de moléculas de água absorvida por biopolímeros varia entre 8 a 12 % do peso inicial do material. Para a sulfadiazina de prata, o percentual final de perda de massa decorrente da sua secagem foi de $2 \pm 0,04\%$, estando de acordo com o preconizado pela USP (2007) que é no máximo de 5%.

4.2.3 Microscopia eletrônica de varredura

A análise microestrutural e a determinação do tamanho das partículas de sulfadiazina de prata deram-se através da avaliação das micrografias do material obtidas por MEV, mostradas na Figura 17. As partículas de sulfadiazina de prata apresentaram formas e tamanhos irregulares com dimensões que variaram de 975 nm a 3,14 µm.

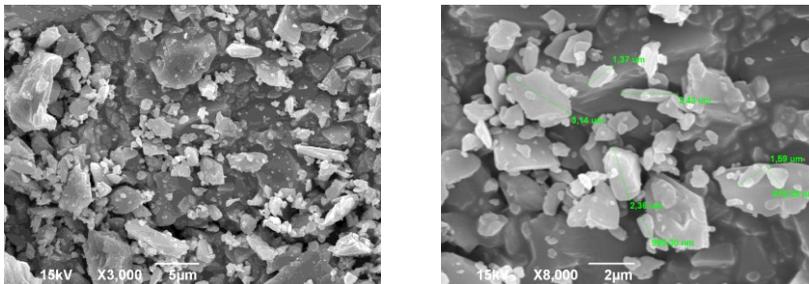


Figura 17: Micrografia das partículas de Sulfadiazina de Prata.

A Figura 18 apresenta as micrografias obtidas por MEV referentes a superfície e superfície fraturada da amostra de amido-celulose. A amostra apresenta uma superfície rugosa com presença de pequenas cavidades, provavelmente decorrente da não plastificação dos grânulos de amido durante o processo de extrusão do qual o mesmo é submetido, para que haja a mistura deste com os derivados de celulose e aditivos (WANG et al., 2008). Somasse a isso, a possibilidade de durante o processo de extrusão haver a volatilização de moléculas de água, aditivos e dióxido de carbono devido à ação das forças cisalhantes e do calor, podendo resultar na formação dessas cavidades na matriz polimérica (GOMES et al., 2001).

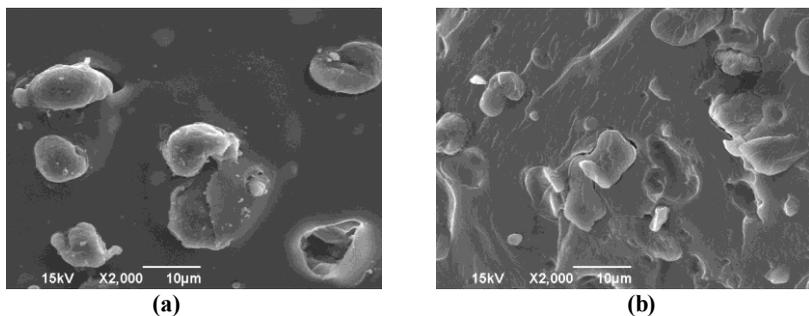


Figura 18: Micrografia da amostra de amido-celulose puro: (a) superfície; (b) superfície fraturada.

4.2.4 Micrografia óptica de luz polarizada

Na Figura 19 estão apresentadas as micrografias obtidas por MOLP da sulfadiazina de prata e amido-celulose com aumento de 100 vezes.

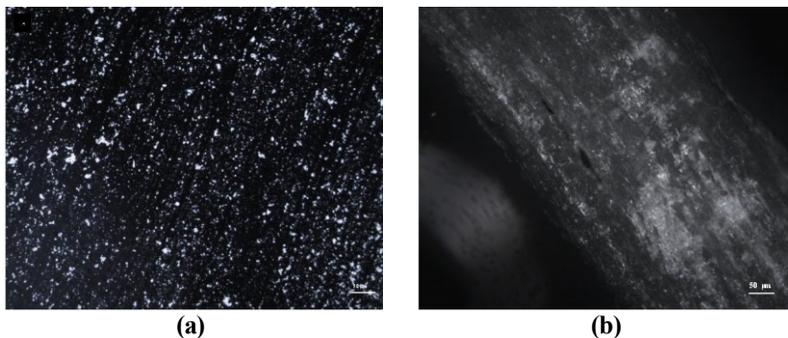


Figura 19: Micrografias ópticas de luz polarizada: (a) partículas de sulfadiazina de prata; (b) amido-celulose puro com aumento de 100 vezes.

As partículas de sulfadiazina de prata apresentaram um comportamento isotrópico, ou seja, sob o plano de luz polarizada não desviaram a luz, sugerindo a presença de uma estrutura amorfa. A micrografia da amostra de amido-celulose revela a ausência de birrefringência, sendo apenas evidente a presença de dois campos, um campo mais escuro e outro mais claro. Segundo RUTKOWSKA et al (2004) as partes mais escuras são referentes a matriz composta de amido, enquanto que a região mais clara refere-se a fase dispersa, composta por celulose.

4.3 CARACTERIZAÇÕES DAS AMOSTRAS EXTRUDADAS DE AMIDO-CELULOSE/SULFADIAZINA DE PRATA

4.3.1 Amostras extrudadas de amido-celulose puro e amido-celulose/sulfadiazina de prata.

Para as amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata, o aumento na temperatura de extrusão e no tempo de residência, resultaram num leve escurecimento da amostra, que de acordo com BOKERN et al (2011), pode ser decorrente do processo de oxidação do íon prata presente no fármaco, atribuindo as amostras uma

coloração que varia do amarelo (menor oxidação) a um marrom-escuro (maior oxidação). Nas amostras contendo apenas amido-celulose o aumento da temperatura e do tempo de residência não promoveu nenhuma alteração visível na coloração.

As amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata apresentaram valores médios de diâmetro entre 2,10 a 3,90 mm, enquanto que para as amostras extrudadas contendo amido-celulose puro, os valores se mantiveram entre 1,90 a 3,32 mm. Para ambas as amostras extrudadas, os valores médios de diâmetro estiveram condicionados a velocidade de rosca e a temperatura de extrusão empregada durante sua fabricação.

A Figura 20 sumariza as análises estatísticas relativa aos efeitos das variáveis no diâmetro das amostras mediante análise dos diagramas de Pareto e gráficos de efeitos principais.

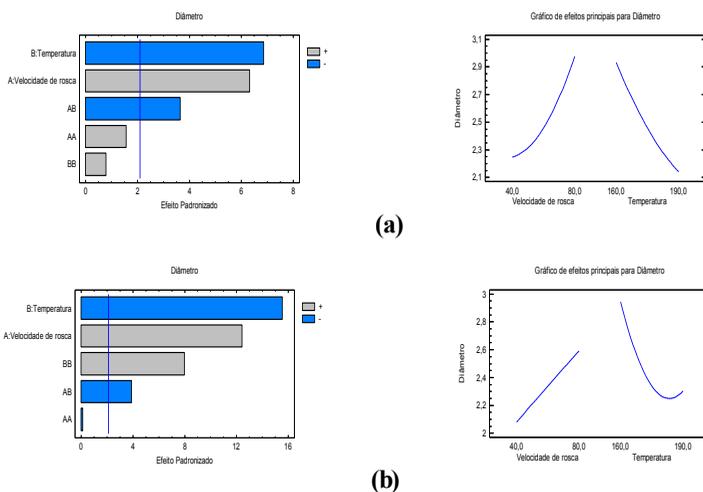


Figura 20: Diagramas de Pareto e gráficos de efeitos principais para: (a) amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata; (b) amido-celulose puro para as variáveis investigadas.

Dispuseram significativamente de efeito sob o diâmetro das amostras puras e contendo fármaco, o fator linear referente a temperatura (com efeito negativo) e velocidade da rosca (com efeito positivo), bem como a interação das variáveis temperatura e velocidade da rosca, sendo essa relação negativa. Além disso, para a amostra de

amido-celulose puro o fator quadrático da temperatura (BB) apresentou efeito significativo sob a resposta, sendo essa relação positiva.

Nos gráficos de efeitos principais fica claro que em ambas as amostras (polímero puro e com fármaco), o aumento da temperatura durante a extrusão resultou numa diminuição do diâmetro das amostras, ao passo que o aumento da velocidade da rosca promoveu um efeito contrário, ou seja, acarretou um aumento no diâmetro das mesmas.

Em suma, cabe à presença deste comportamento, o fato de que o aumento na temperatura durante a extrusão resulta na redução do volume livre devido à maior mobilidade das cadeias poliméricas, atrelado a uma diminuição no tamanho e no grau de porosidade das amostras extrudadas (QUINTEN et al., 2009; MA et al., 2008). Entretanto, o aumento nos valores de velocidade da rosca durante a extrusão promoveu um aumento no diâmetro das amostras, sendo este comportamento associado ao processo de expansão do amido, que refletiu num aumento na porosidade da amostra (HENRIST & REMON, 1999).

4.3.2 Microscopia óptica de luz polarizada

A Figura 21 apresenta as micrografias obtidas por MOLP, para as amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudadas em diferentes valores de temperatura e velocidade de rosca. Em todas as condições de processamento empregadas, se nota a presença de aglomerados com diâmetros inferiores a 20 μm , relativo às partículas de sulfadiazina de prata dispersas na matriz de amido-celulose.

Para a amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudada a 160°C e 80rpm, fica evidente a presença de poros com diâmetros próximos a 50 μm distribuídos em toda a extensão de área analisada. A presença desses poros possivelmente decorre da baixa plastificação do amido, pois nesta condição de extrusão, tem-se a combinação da menor temperatura com o menor tempo de residência dos materiais dentro do canhão da extrusora.

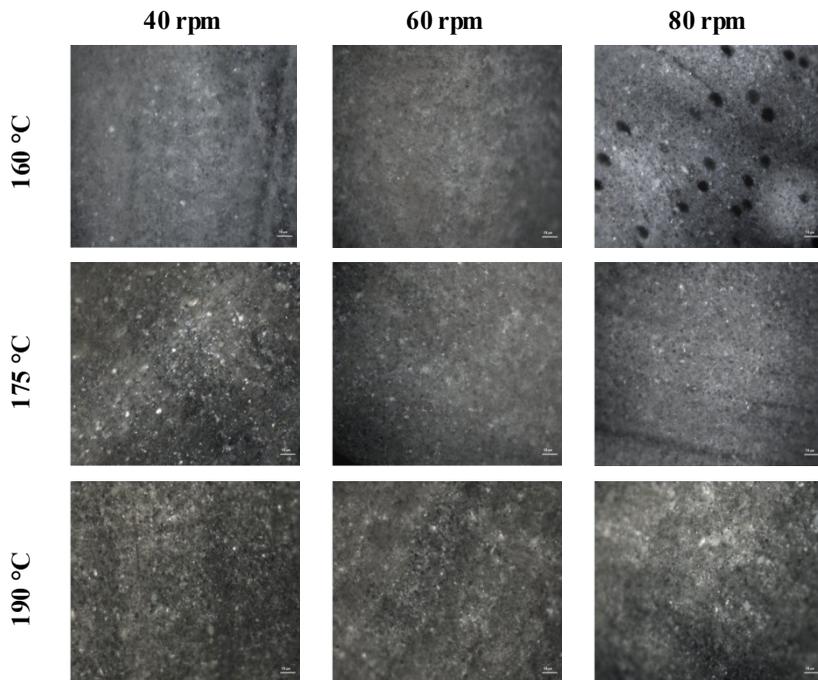


Figura 21: Micrografias ópticas das amostras de amido-celulose /sulfadiazina de prata com aumento de 100 vezes.

Além disso, é possível observar que o aumento da velocidade da rosca combinado ao aumento da temperatura, promoveu uma redução no número e no tamanho dos aglomerados de sulfadiazina de prata. De acordo com LIU et al (2010) o aumento na temperatura e nas forças cisalhantes acarretam uma redução na viscosidade do polímero, favorecendo uma maior dispersão das partículas de fármaco na matriz polimérica.

Ressalve-se que, independente das condições de processamento empregada, as amostras quando analisadas sob campo de luz polarizada, não apresentaram birrefringência, denotando que o processo de extrusão não altera a característica amorfa do amido-celulose.

4.3.3 Microscopia eletrônica de varredura

Na Figura 22 estão apresentadas as micrografias referentes à superfície de fratura das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata. As micrografias evidenciaram a homogeneidade das amostras, visto a ausência de aglomerados de fármaco com maiores diâmetros na matriz polimérica para todas as condições de processamento, corroborando os resultados obtidos nas análises de MOLP.

A presença de poros fica mais evidente nas micrografias relativas às amostras extrudadas a 160°C com velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm, no qual se observam poros de maiores diâmetros distribuídos de maneira aleatória em toda a superfície da amostra. No entanto, para esta condição de temperatura (160°C), a quantidade de poros fechados na amostra se altera dependendo da velocidade de rosca empregada, visto que a amostra extrudada com velocidade de rosca igual a 40 rpm apresenta um número menor de poros, se comparada a amostra extrudada com velocidade de rosca igual a 80 rpm. Este comportamento, conforme mencionado anteriormente devesse a menor plastificação do amido.

Porém, conforme ainda visto nas micrografias, em todas as condições de processamento é possível observar a presença de poros, entretanto com variação nos diâmetros dependendo da temperatura de extrusão. Para tanto, têm-se que o aumento da temperatura promove uma diminuição no diâmetro dos poros, no entanto, quando avaliado o efeito da velocidade da rosca sob a porosidade da amostra, têm-se um comportamento contrário, no que condiz ao fato do aumento nos valores de velocidade da rosca resultar num aumento no diâmetro e no número de poros nas amostras.

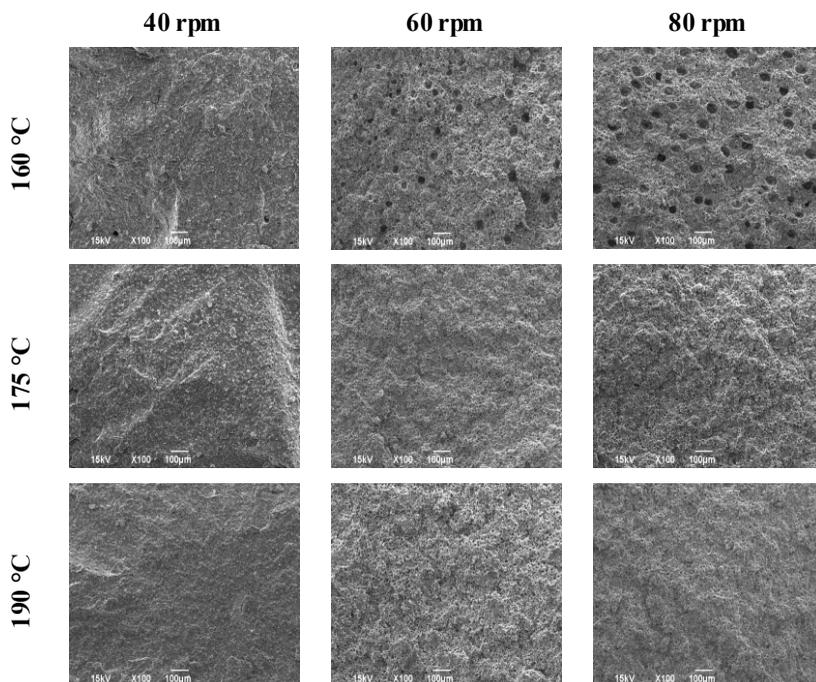


Figura 22: Micrografias obtidas por MEV das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata submetidas à fratura criogênica com aumento de 100x.

De acordo com HENRIST & REMON (1999) este comportamento se deve ao fato do aumento na velocidade de rosca ocasionar um aumento na taxa de cisalhamento, favorecendo deste modo a ocorrência do processo de gelatinização do amido, resultando em um maior grau de expansão e conseqüentemente num aumento na porosidade e diâmetro da amostra extrudada.

No entanto, quando empregado maiores aproximações conforme visto na Figura 23 é possível visualizar, principalmente nas amostras extrudadas a 160°C, pequenas cavidades com formas arredondadas que podem ser decorrentes da presença de grânulos de amido não plastificados, os quais durante o procedimento de fratura criogênica sofrem destacamento da matriz polimérica. Cabe considerar ainda, que a presença dessas pequenas cavidades é resultado da evaporação de moléculas de água e aditivos durante o processo de extrusão (WANG et al., 2008).

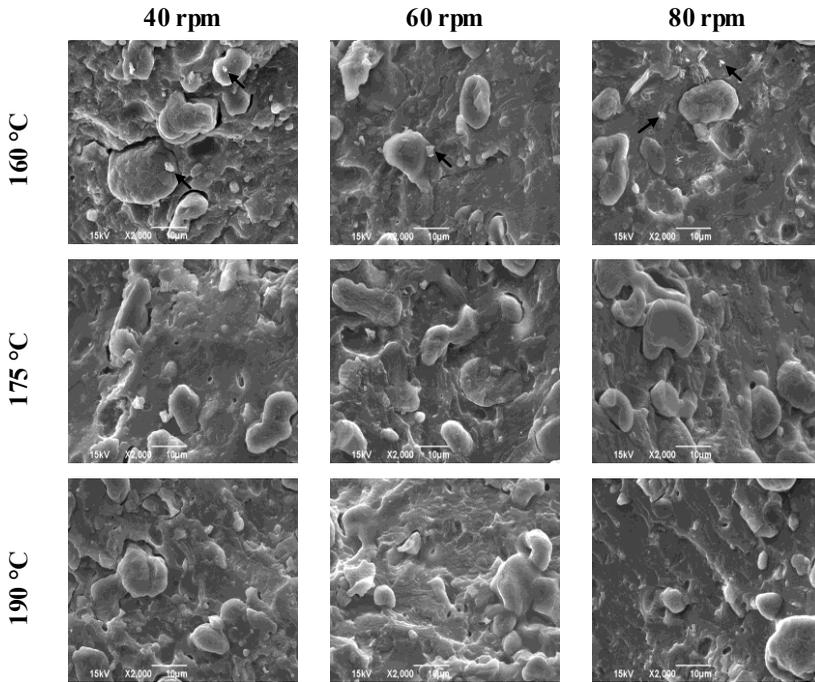


Figura 23: Micrografias obtidas por MEV das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata submetidas à fratura criogênica com aumento de 2000x.

Nas micrografias referentes às amostras extrudadas a 160°C e empregando os diferentes valores de velocidades de rosca, foi possível observar a presença de pequenos domínios, indicados por setas nas imagens, que conforme resultado obtido pela análise de EDS é referente às partículas de sulfadiazina de prata. Para as amostras extrudadas nas temperaturas de 175°C e 190°C nos diferentes valores de velocidade de rosca, não foi possível observar a presença desses domínios.

A Figura 24 apresenta as micrografias obtidas por MEV referentes superfície das amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata.

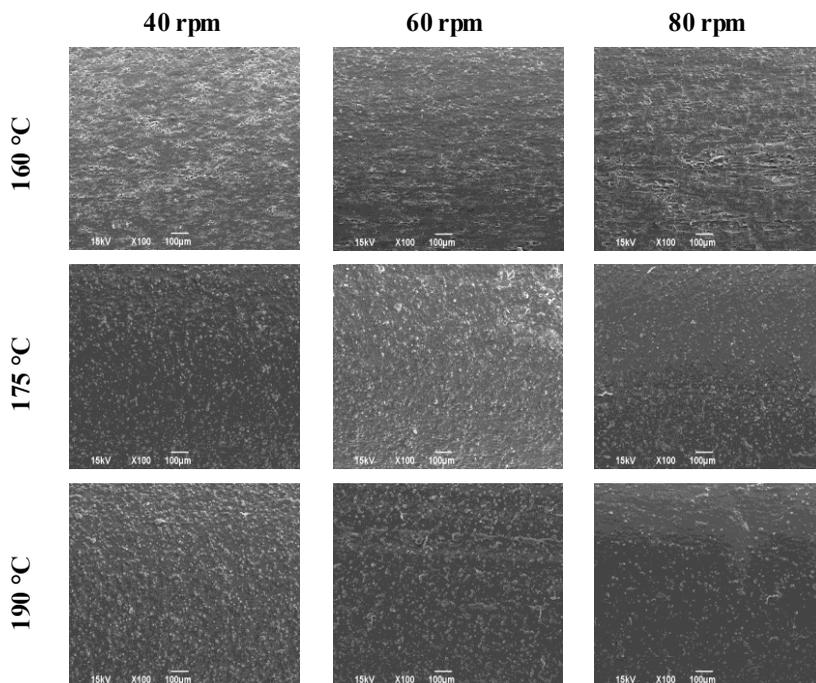


Figura 24: Micrografias obtidas por MEV referentes à superfície das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata com aumento de 100x.

As amostras extrudadas a 160°C nos diferentes valores de velocidade de rosca apresentaram uma superfície rugosa, com a presença de poros abertos (fendas) que tendem a apresentar maiores diâmetros com o aumento na velocidade da rosca. As amostras extrudadas a 175 e 190°C nas diferentes velocidades de rosca, apresentam pequenas rugosidades sobressalentes, no entanto, sem a presença de poros abertos. A presença de poros abertos na superfície das amostras extrudadas a 160°C se deve à menor plastificação do amido, atrelado ao fato de que o aumento nos valores de velocidade de rosca tende a favorecer o processo de expansão do amido (HENRIST & REMON, 1999).

4.3.4 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

A Figura 25 apresenta os espectros de infravermelho das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudadas nas temperaturas de 160, 175 e 190°C com velocidades de rosca igual a 40, 60 e 80 rpm, bem como os espectros relativos as amostras de amido-celulose e sulfadiazina de prata puras.

O espectro do amido-celulose puro é caracterizado por um estiramento vibracional do grupo OH entre 3100 a 3700 cm^{-1} . A banda em 2945 cm^{-1} é atribuída à deformação axial do CH presente nos grupos metila (CH_3) e metileno (CH_2). A banda em 1736 cm^{-1} refere-se a deformação axial do grupo C=O presente na celulose, sendo que as bandas em 1367 cm^{-1} , 1223 cm^{-1} e 1027 cm^{-1} podem ser atribuídas as deformações assimétricas do grupo CH, ao estiramento do C-O presente no grupo acetil da celulose e as deformações no plano do grupo C-H aromático, respectivamente (PEREIRA et al., 1998).

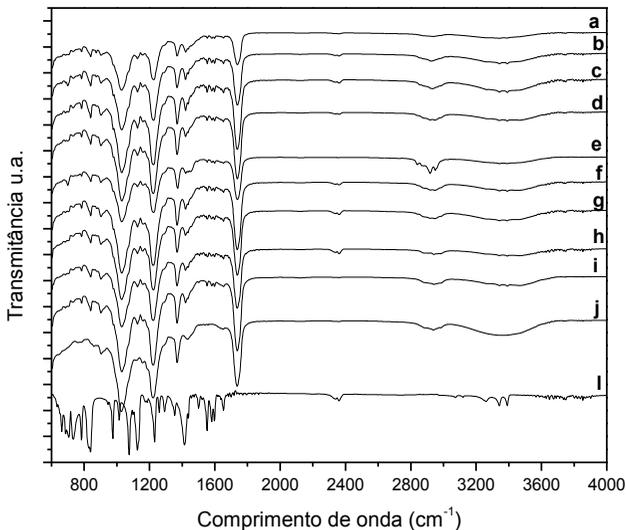


Figura 25: Espectros de FTIR: (a) AMSDAg 160-40; (b) AMSDAg 160-60; (c) AMSDAg 160-80; (d) AMSDAg 175-40; (e) AMSDAg 175-60; (f) AMSDAg 175-80; (g) AMSDAg 190-40; (h) AMSDAg 190-60; (i) AMSDAg 190-80; (j) Amido-celulose puro; (l) Sulfadiazina de prata pura.

No espectro de FTIR da sulfadiazina de prata as bandas em 3343 e 3393 cm^{-1} são referentes à deformação axial do grupo NH_2 (amina primária), enquanto que as bandas em 3263 e 1651 cm^{-1} referem-se à deformação axial e angular do NH da sulfonamida, respectivamente. As bandas em 1549 e 837 cm^{-1} estão associadas à vibração da ligação C=C do anel pirimidínico e do anel aromático *para* substituído. A banda em 1230 cm^{-1} é atribuída à deformação axial assimétrica do grupo SO_2 , sendo a banda presente em 1413 cm^{-1} característica dos sais de sulfadiazina de prata (BORGES et al., 2005; PRIETO et al., 2006).

Para os espectros referentes às amostras contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudadas, salvo as distintas intensidades de transmitância, apresentaram apenas uma mudança mais evidente com relação ao espectro dos materiais puros, que se refere à presença de uma ampla banda entre 3100 a 3600 cm^{-1} atrelado ao desaparecimento da banda relativa ao grupo N-H da sulfonamida (3263 cm^{-1}), sendo apenas visíveis as bandas referentes à deformação axial o grupo NH_2 em 3343 e 3393 cm^{-1} , conforme mostra a Figura 26.

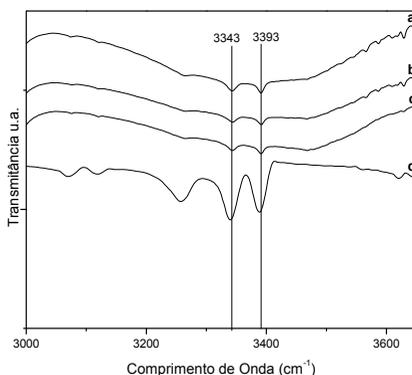


Figura 26: Espectros de FTIR: (a) AMSDAg 160-80; (b) AMSDAg 175-80; (c) AMSDAg 190-80; (d) Sulfadiazina de prata pura.

O desaparecimento da banda em 3263 cm^{-1} pode ser decorrente da sobreposição desta pela banda relativa à vibração dos grupos OH presentes na estrutura do amido-celulose. A ausência da banda de deformação simétrica da amina protonada (NH^{+3}) na faixa de 1515 cm^{-1} , aliado ao fato de não haver deslocamento das bandas de NH_2 (conforme Figura 26) nas diferentes condições de processamento indicam a

ausência de interações de hidrogênio, entre as moléculas de sulfadiazina de prata com o amido-celulose. Esses resultados corroboram os obtidos por AZEVEDO et al (2006) que cita a ausência de interações entre sulfadiazina de prata e a quitosana, quando ambas são misturadas na preparação por vazamento de filmes poliméricos, que se reflete numa baixa solubilidade do fármaco em relação a matriz de quitosana.

4.3.5 Caracterização mecânica das amostras extrudadas

4.3.5.1 Ensaio quasi-estáticos

Na Figura 27 estão apresentadas as curvas de tensão *versus* deformação para as amostras extrudadas contendo amido-celulose puro e amido-celulose/sulfadiazina de prata, nas condições de temperatura e velocidade de rosca, previamente estabelecidas.

A Tabela 6 mostra os resultados relativos aos valores médios e seus desvios padrões para o módulo elástico (entre 0,2 a 0,4% de deformação), tensão máxima e deformação na ruptura das amostras de amido-celulose puro.

Tabela 6: Propriedades mecânicas das amostras extrudadas de amido-celulose puro.

<i>Amostra</i>	<i>Módulo elástico (MPa)</i>	<i>Tensão máxima (MPa)</i>	<i>Deformação na ruptura (%)</i>
AMC 160-40	1570,8 ± 88,81	63,67 ± 3,76	10,66 ± 0,66
AMC 160-60	1341,2 ± 53,21	59,97 ± 4,06	13,29 ± 1,19
AMC 160-80	1335,0 ± 84,59	55,76 ± 4,40	13,45 ± 1,89
AMC 175-40	1513,0 ± 84,19	71,08 ± 1,20	10,93 ± 0,28
AMC 175-60	1494,8 ± 35,03	61,23 ± 0,99	11,1 ± 0,55
AMC 175-80	1674,2 ± 45,98	59,06 ± 4,87	9,33 ± 1,14
AMC 190-40	1575,2 ± 23,45	54,52 ± 1,46	8,85 ± 0,44
AMC 190-60	1486,0 ± 67,09	61,26 ± 1,34	11,17 ± 0,07
AMC 190-80	1735,3 ± 35,65	63,18 ± 0,70	9,77 ± 0,26

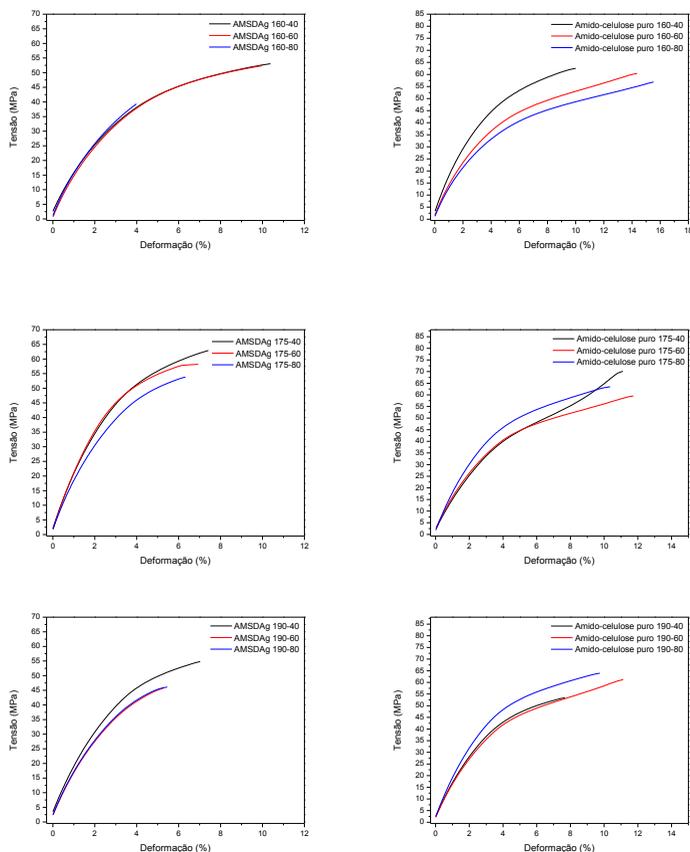


Figura 27: Curvas de tensão *versus* deformação das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata e amido-celulose puro em função da temperatura de extrusão e velocidade de rosca.

Para as amostras contendo amido-celulose puro extrudadas a 160°C o aumento da velocidade de rosca de 40 rpm para 80 rpm acarretou numa redução significativa ($p < 0,05$) nos valores de módulo elástico. No entanto, para as amostras extrudadas a 190°C o aumento da velocidade de rosca promove efeito contrário, ou seja, aumenta significativamente os valores de módulo elástico. Para as amostras extrudadas a 175°C à alteração da velocidade da rosca não acarretou mudanças significativas nos valores médios do módulo elástico.

Os valores de tensão máxima, exceto para as amostras extrudadas a 190°C, decrescem de maneira significativa para as amostras extrudadas a 175°C com o aumento da velocidade da rosca, entretanto para as amostras extrudadas a 160°C essa redução não se fez de modo significativo.

Para as amostras extrudadas a 190°C, o aumento da velocidade da rosca durante a extrusão promoveu um aumento significativo na tensão máxima, tendo para a amostra extrudada a 40 rpm um valor médio de tensão máxima igual a 54,52 MPa, enquanto que a amostra extrudada a 80 rpm dispôs de um valor médio de 63,18 MPa.

A presença de grânulos de amido não plastificados atrelado à maior porosidade das amostras extrudadas nas temperaturas de 160°C e 175°C quando aumentado a velocidade da rosca, podem estar associados à redução nos valores médios de tensão máxima. Isto porque, a presença de poros e grânulos não plastificados na matriz polimérica pode atuar como pontos concentradores de tensão, atribuindo à amostra maior fragilidade (PEREIRA et al., 1998; NING et al., 2008).

A Tabela 7 apresenta os dados referentes aos valores médios e seus desvios padrões para o módulo elástico (entre 0,2 a 0,4% de deformação), tensão máxima e deformação na ruptura, relativa às amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata.

Tabela 7: Propriedades mecânicas das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata.

<i>Amostra</i>	<i>Módulo elástico (MPa)</i>	<i>Tensão máxima (MPa)</i>	<i>Deformação na ruptura (%)</i>
AMSDAg 160-40	1459,0 ± 81,11	52,70 ± 0,46	10,58 ± 0,31
AMSDAg 160-60	1591,6 ± 66,61	52,64 ± 0,30	8,89 ± 0,93
AMSDAg 160-80	1583,2 ± 51,04	38,99 ± 0,77	3,73 ± 0,22
AMSDAg 175-40	1782,0 ± 86,40	61,28 ± 2,33	8,27 ± 0,77
AMSDAg 175-60	1775,5 ± 73,17	59,76 ± 2,16	8,96 ± 0,87
AMSDAg 175-80	1801,2 ± 22,41	53,38 ± 1,25	6,12 ± 0,21
AMSDAg 190-40	1590,2 ± 59,02	55,69 ± 0,99	6,92 ± 0,38
AMSDAg 190-60	1514,8 ± 85,58	45,17 ± 1,44	5,39 ± 0,10
AMSDAg 190-80	1690,0 ± 87,28	46,35 ± 1,28	5,31 ± 0,24

Para as amostras extrudadas nos diferentes níveis de temperatura adotados, o aumento da velocidade da rosca não promoveu alterações significativas ($p < 0,05$) nos valores de módulo elástico. No entanto, os valores de tensão máxima e deformação na ruptura tiveram uma

diminuição significativa com o aumento na velocidade de extrusão, comportamento este observado em todas as temperaturas de extrusão.

Essa redução nos valores de tensão máxima e deformação na ruptura com o aumento da velocidade de rosca podem ser decorrentes da combinação dos fatores relativos ao aumento da porosidade e da presença de grânulos de amido não plastificados, aliado à ocorrência de domínios de partículas de sulfadiazina de prata na matriz polimérica, que podem vir a atuar como pontos concentradores de tensão (PEREIRA et al., 1998; NING et al., 2008). Corroborando esta explanação, o fato da amostra extrudada a 160°C dispor de uma diminuição mais acentuada no tocante a tensão máxima e deformação na ruptura, que conforme visto nos resultados obtidos por MEV foi à condição da qual a presença de domínios de fármaco esteve mais evidente.

Na Figura 28 são apresentados os diagramas de Pareto e gráficos de efeito das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata para as variáveis investigadas, sendo essas o módulo elástico, deformação na ruptura e tensão máxima. Mediante a observação dos diagramas de Pareto e dos gráficos de efeitos principais, constata-se que:

- O fator quadrático da temperatura (AA) e a velocidade de rosca influenciaram de forma estatisticamente significativa na tensão máxima da amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata tendo, ambas, uma relação negativa. O gráfico de efeitos principais demonstra que o aumento da velocidade da rosca promoveu uma redução nos valores de tensão máxima, enquanto que para a temperatura, o aumento de 160 para 175°C ocasionou um aumento na tensão máxima seguida de uma diminuição, quando a temperatura foi aumentada para 190°C.
- Para o módulo elástico, apresentou efeitos significativos sobre tal o fator quadrático da temperatura (AA), sendo essa relação negativa. Para o gráfico de efeitos principais, tem-se um aumento nos valores de módulo elástico com aumento da velocidade da rosca, sendo para a temperatura visível um aumento nos valores de módulo elástico quando comparado as amostras extrudadas a 160°C e 175°C, entretanto, o aumento da temperatura para 190°C ocasiona um decréscimo no valor do módulo elástico.
- Para deformação na ruptura contribui de forma significativa a interação das variáveis temperatura e velocidade da rosca, sendo esta relação positiva. No entanto, influenciaram significativamente na deformação na ruptura, porém de modo negativo, o fator linear referente à velocidade de rosca e temperatura, bem como os fatores quadráticos relativos à temperatura (AA) e velocidade da rosca (BB). O gráfico de

efeitos principais evidenciou uma redução na deformação na ruptura com o aumento nos valores de temperatura e velocidade da rosca.

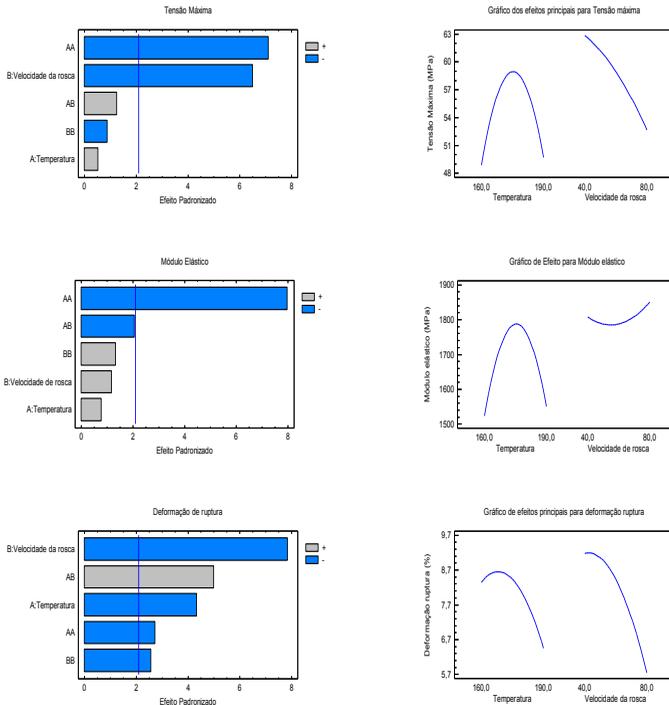


Figura 28: Diagramas de Pareto e gráficos de efeitos principais das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata para as variáveis investigadas.

4.3.5.2 Ensaio dinâmicos

Visando analisar as características viscoelásticas das amostras extrudadas contendo amido-celulose puro e amido-celulose/sulfadiazina de prata foram realizados ensaios dinâmicos, do qual foi possível obter as curvas relativas ao módulo de armazenamento (E') e a tangente de perda ($\tan \delta$). A Figura 30 apresenta os resultados referentes às análises de módulo E' e $\tan \delta$ para todas as condições de processamento das amostras de amido-celulose puro.

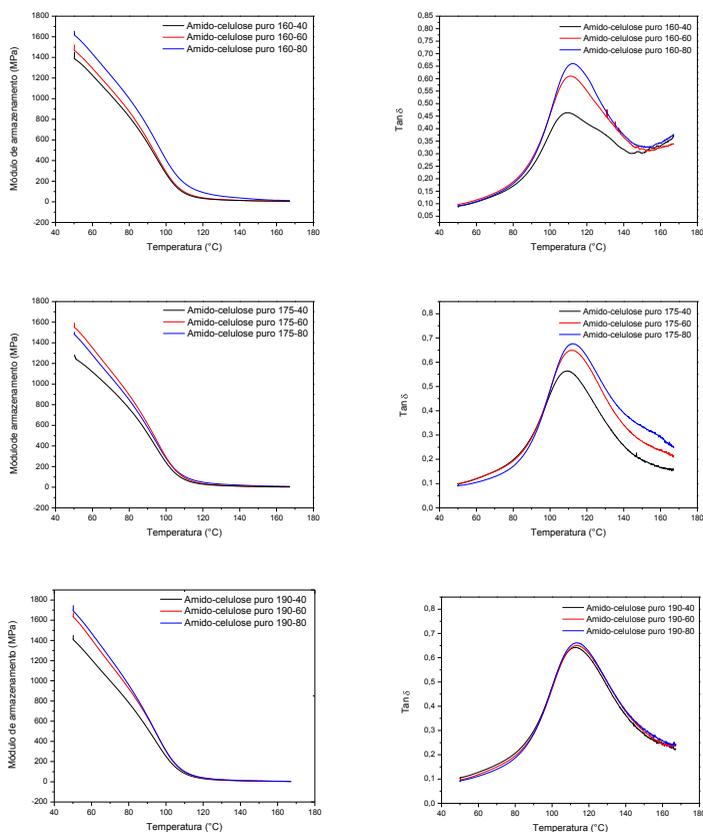


Figura 29: Módulo E' e $\text{Tan } \delta$ das amostras de amido-celulose puro em função da temperatura de extrusão e velocidade de rosca.

Mediante a análise dos gráficos, foi possível observar que para todos os níveis de temperatura de extrusão do polímero puro, salvo a amostra extrudada a 175°C e 60 rpm que apresentou maior valor médio de módulo E' , o aumento na velocidade da rosca durante a extrusão resultou num aumento nos valores médios de módulo E' e $\text{Tan } \delta$, sendo esta diferença em algumas amostras significativas, enquanto que em outras, não.

As amostras extrudadas a 160°C não apresentaram diferenças significativas ($p < 0,05$) nos valores médios de módulo E' com a alteração na velocidade da rosca. No entanto, para as amostras extrudadas nas temperaturas de 175 e 190°C o aumento da velocidade

da rosca de 60 para 80 rpm, não promoveu alterações significativas ($p < 0,05$) nos valores médios de módulo E' . Porém, em ambas as temperaturas, quando alterado a velocidade da rosca de 40 para 60 rpm tem-se um aumento significativo nos valores médios de módulo E' .

Quando misturado a uma matriz polimérica, o fármaco pode atuar como um agente plastificante, ocasionando um aumento no volume livre da matriz e tornando-a mais flexível, que se reflete numa redução nos valores de T_g . Entretanto, em alguns casos, a adição do fármaco a matriz pode torná-la mais rígida, dificultando os movimentos das cadeias poliméricas e consequentemente elevando os valores de T_g (QIANA et al., 2010; LIU et al., 2009).

Para tanto, estão destacados na Tabela 8 os dados relativos à altura e temperatura do pico máximo curva da $\text{Tan } \delta$ versus temperatura, que são condizentes à dissipação de energia do material e a T_g , respectivamente.

Tabela 8: Valores de transição vítrea e $\text{Tan } \delta$ das amostras de amido-celulose puro.

<i>Amostra</i>	<i>Transição vítrea (°C)</i>	<i>Tan Delta</i>
AMC 160-40	109,78 ± 0,31	0,4575 ± 0,0038
AMC 160-60	111,91 ± 0,48	0,6222 ± 0,0103
AMC 160-80	112,70 ± 0,86	0,6629 ± 0,0079
AMC 175-40	109,44 ± 0,17	0,5722 ± 0,0066
AMC 175-60	112,50 ± 0,35	0,6730 ± 0,0150
AMC 175-80	112,81 ± 0,22	0,6758 ± 0,0076
AMC 190-40	113,69 ± 0,40	0,6422 ± 0,0446
AMC 190-60	113,40 ± 0,28	0,6557 ± 0,0074
AMC 190-80	114,54 ± 0,33	0,6639 ± 0,0063

*AMC – Amido-celulose puro

Para todas as condições de extrusão da amostra de amido-celulose puro, o aumento da velocidade da rosca durante a extrusão refletiu num aumento do pico relativo à $\text{Tan } \delta$ e a temperatura da T_g do material. Tendo para a T_g obtido uma diferença próxima a 4°C, quando confrontados os valores de T_g apresentado pelas amostras extrudadas a 160°C e 40 rpm com a amostra extrudada a 190°C e 80 rpm.

Entretanto, quando tomado por comparação os valores de T_g obtidos pelas técnicas de DSC e DMA, tem-se uma diferença significativa no que concerne aos valores da T_g obtidos por DSC (item

4.1.1), que foi de 137,35°C, e por DMA, que se mantiveram em torno de 112°C, frisando que em ambos os casos as amostras foram dessecadas.

Esta redução no valor da Tg das amostras extrudadas quando comparado ao polímero não extrudado, tem sido relatado por diferentes autores que a atribuem principalmente as tensões associadas ao processo de extrusão, que pode levar a densificação do material alterando deste modo o volume específico do polímero e conseqüentemente sua Tg (LIU et al., 2009; QI et al., 2008). Vale ressalva, o fato de ambas as técnicas não compartilharem da mesma natureza cinética da transição vítrea, da taxa de aquecimento e da frequência empregada, tendo a análise de DMA uma sensibilidade 1000 (mil) vezes maior para a detecção da Tg em comparação à análise de DSC (FADDA et al., 2010).

A Figura 30 apresenta os gráficos de módulo E' e $\tan \delta$ em função da temperatura para as amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudadas a 160°C com valores de velocidade de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm.

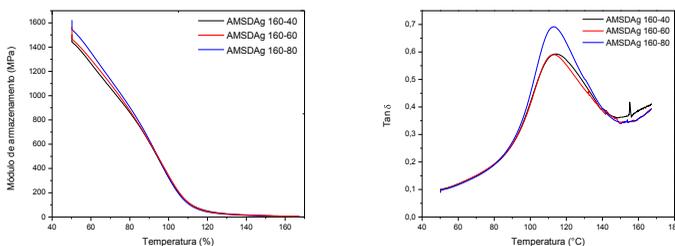


Figura 30: Módulo de armazenamento e tangente de perda para amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudada a 160°C em velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm.

As amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudadas nas diferentes condições de velocidade de rosca apresentaram uma queda acentuada nos valores de módulo E' até 120°C, dispondo após este ponto, de uma pequena diminuição com o aumento da temperatura. Para a amostra extrudada a 160°C e 80 rpm o valor médio de módulo E' foi igual a 1565 MPa, sendo este valor maior aos valores médios obtidos a partir da análise das amostras extrudadas a 60 e 40 rpm, que foram iguais a 1499 MPa e 1490 MPa, respectivamente.

Para a amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudada a 160°C e 40 rpm a temperatura média da Tg foi de 110°C, sendo que o emprego de velocidades de rosca maiores refletiram num aumento de

aproximadamente 4°C no valor T_g , tendo a altura do pico de $\text{Tan } \delta$ seguido o mesmo comportamento.

As amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudadas na temperatura de 175°C com velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm, apresentaram comportamento semelhante a amostra extrudada a 160°C no que se refere aos valores de T_g e $\text{Tan } \delta$, conforme exposto na Figura 31.

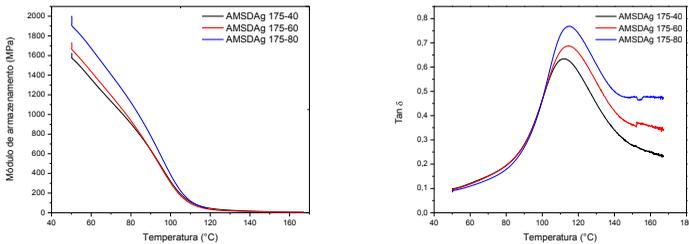


Figura 31: Módulo de armazenamento e tangente de perda para amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudada a 175°C em velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm.

A amostra extrudada na velocidade de rosca igual a 80 rpm apresentou um maior valor médio de módulo E' , sendo este igual a 1928 MPa. Para as amostras extrudadas a 40 e 60 rpm, os valores médios de módulo E' foram de 1625 MPa e 1709 MPa, respectivamente. Com relação à curva de $\text{Tan } \delta$, nota-se que o aumento da velocidade da rosca promoveu um aumento na altura da curva, sendo esses valores maiores se comparado aos valores obtidos para as amostras extrudadas a 160°C nas mesmas condições. Além disso, o aumento na velocidade da rosca refletiu num deslocamento da curva de $\text{Tan } \delta$ para a direita.

Na Figura 32 estão apresentados os resultados de módulo E' e $\text{Tan } \delta$ para as amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudadas a 190°C com velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm.

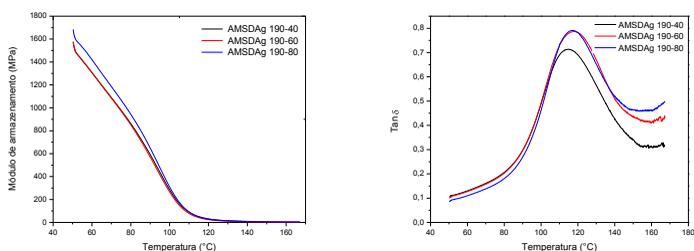


Figura 32: Módulo de armazenamento e tangente de perda para amostra de amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudada a 190°C em velocidades de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm.

A partir dos resultados, tem-se que os valores médios de módulo E' tendem a aumentar com o aumento da velocidade da rosca, visto que a amostra extrudada a 80 rpm apresentou um valor médio de módulo E' igual a 1627 MPa, enquanto que para as amostras extrudadas a 40 e 60 rpm esses valores médios foram iguais a 1572 MPa e 1579 MPa, respectivamente.

A Tabela 9 sumariza os valores médios de T_g e $\text{Tan } \delta$ e seus desvios padrões, obtidos a partir da análise das amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata.

Tabela 9: Valores de transição vítrea e $\text{Tan } \delta$ das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata.

<i>Amostra</i>	<i>Transição vítrea (°C)</i>	<i>Tan Delta</i>
AMSDA g 160-40	110,90 ± 0,77	0,5440 ± 0,0052
AMSDA g 160-60	112,70 ± 0,83	0,5860 ± 0,0210
AMSDA g 160-80	114,40 ± 0,26	0,6990 ± 0,0089
AMSDA g 175-40	111,61 ± 0,18	0,6303 ± 0,0048
AMSDA g 175-60	114,20 ± 0,33	0,6863 ± 0,0190
AMSDA g 175-80	114,86 ± 0,08	0,7714 ± 0,0180
AMSDA g 190-40	114,74 ± 0,07	0,7130 ± 0,0110
AMSDA g 190-60	118,26 ± 0,15	0,7798 ± 0,0059
AMSDA g 190-80	117,66 ± 0,21	0,7820 ± 0,0080

*AMSDAg – Amido-celulose/sulfadiazina de prata.

É possível perceber que o aumento da velocidade da rosca, para ambos os valores de temperatura empregados, refletiu num aumento nos valores médios de módulo E' , altura do pico da $\text{Tan } \delta$ e na T_g . Este comportamento pode estar associado ao fato de que o emprego de

maiores valores de velocidade de rosca (maior taxa de cisalhamento) combinada com o aumento da temperatura empregada na extrusão ocasiona uma redução na viscosidade do amido-celulose, facilitando a dispersão das moléculas de fármaco por entre as cadeias poliméricas, dificultando desta forma sua mobilidade, que vem a refletir-se em maiores valores de módulo E' , T_g e $\tan \delta$ (JOHNSON et al., 2005; NING et al., 2008). Soma-se a isso, o fato de que, com o aumento na velocidade da rosca durante a extrusão, tem-se aumentado as tensões que levam a maior densificação da amostra alterando seu volume específico e consequentemente sua T_g (LIU et al., 2009; QI, 2008).

Os resultados da análise estatística sobre os efeitos das variáveis no módulo E' , $\tan \delta$ e T_g estão sumarizados no diagrama de Pareto e no gráfico de efeitos principais, apresentados na Figura 33.

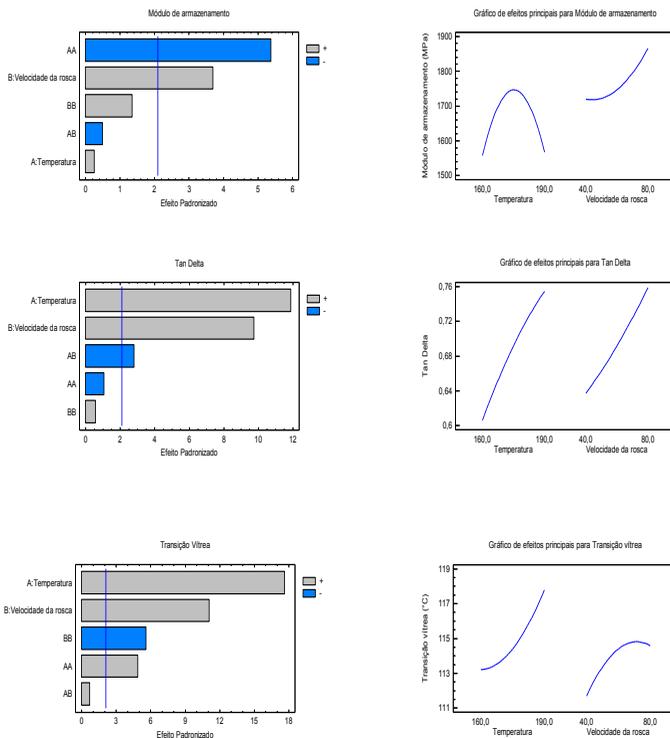


Figura 33: Diagramas de Pareto e gráficos de efeitos principais das amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata para as variáveis investigadas.

A partir do diagrama de Pareto, verifica-se que o módulo E' sofre influência significativa do fator quadrático da temperatura (AA), sendo esta relação negativa. No entanto, o fator linear da velocidade da rosca tem um efeito significativo e positivo sob o módulo E' . A partir do gráfico de efeitos principais, tem-se que o aumento da velocidade de rosca promove um aumento no módulo E' , enquanto que para a temperatura, o aumento no módulo E' acontece com a alteração da temperatura de 160 para 175°C.

Para a $\text{Tan } \delta$, apresentaram efeito significativo sob esta resposta a temperatura e velocidade da rosca, ambas contribuindo na sua extensão linear, tendo uma relação positiva. Enquanto, que a interação das variáveis temperatura/velocidade da rosca promoveu um efeito negativo sob a $\text{Tan } \delta$. Para o gráfico de efeitos, observa-se que o aumento de ambas as variáveis de processamento refletiram num aumento da $\text{Tan } \delta$.

Influenciou de modo positivo sob a transição vítrea o fator linear referente à temperatura e velocidade de rosca, além do efeito quadrático temperatura (AA), e de modo negativo o fator quadrático velocidade da rosca (BB). Com relação ao gráfico de efeitos, o aumento de ambas as variáveis revelaram promover um aumento nos valores de transição vítrea.

4.3.6 Caracterização térmica das amostras extrudadas

4.3.6.1 Análise Termogravimétrica (TGA)

Para a análise de TGA, optou-se em avaliar apenas as condições de processamento envolvendo maior tempo de residência do material no canhão da extrusora, relativas às amostras extrudadas a 40 rpm somado a amostra extrudada a uma temperatura de 190°C e 80 rpm. Na Figura 34 estão apresentados os resultados referentes às análises de TGA e DrTGA das amostras selecionadas, amido-celulose puro e sulfadiazina de prata pura.

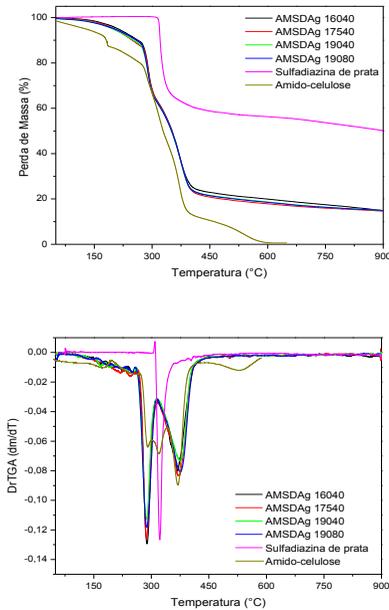


Figura 34: Curvas de TGA e DrTGA para sulfadiazina de prata pura e amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata.

A curva de TGA e DrTGA da amostra de sulfadiazina de prata dispõe de uma etapa de degradação que se inicia em 309°C e se prolonga até 344°C ($T_{\text{pico}} \sim 322^{\circ}\text{C}$) associado à decomposição da 2-aminopirimidina (EL-BARADIE, 2005). A degradação do amido-celulose puro ocorre em quatro etapas, conforme descrito no item 4.2.1, do qual cabe destacar os picos máximos em 287°C e 318°C que se referem à degradação do amido e o pico em 370°C relativo à degradação da celulose e seus derivados (ALVAREZ et al., 2007).

Quando comparado as curvas de TGA e DrTGA das amostras extrudadas que foram selecionadas, fica claro que o processo de degradação não se difere entre tais, sendo este disposto em duas etapas: a primeira que se estabelece entre 262°C e 313°C ($T_{\text{pico}} \sim 288^{\circ}\text{C}$) correspondente à degradação do amido, enquanto que a segunda etapa que ocorre entre 317°C e 408°C ($T_{\text{pico}} \sim 374^{\circ}\text{C}$) está relacionada à degradação da celulose e seus derivados (ALVAREZ et al., 2007). No entanto, não foi possível observar nas curvas de DrTGA das amostras extrudadas o pico em 322°C relativo à degradação da sulfadiazina de

prata, podendo esta ausência ser decorrente do deslocamento deste para menores temperaturas, sendo então sobreposto pelo pico relativo a degradação do amido. Todas as amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata apresentaram a 900°C um percentual de perda de massa próximo a 85%, sendo o resíduo associado a prata metálica.

4.3.6.2 Calorimetria Diferencial de varredura (DSC)

A compreensão do estado físico do fármaco na amostra extrudada é crucial, visto que tal pode afetar profundamente sua estabilidade e o comportamento de dissolução (QI et al., 2008). Sendo assim, num primeiro momento foram tomados comparativamente os resultados das análises de DSC da sulfadiazina de prata pura, de uma amostra contendo amido-celulose puro e outra contendo fármaco, sendo ambas extrudadas nas mesmas condições, estando os resultados expostos na Figura 35.

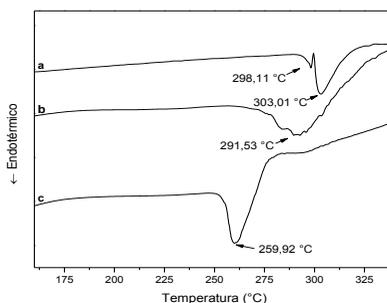


Figura 35: Curvas de DSC para: (a) Sulfadiazina de prata pura; (b) amostra extrudada de amido-celulose puro; (c) amostra extrudada de amido-celulose/sulfadiazina de prata.

Na curva de DSC referente à amostra de sulfadiazina de prata pura, mesmo submetendo-a um aquecimento seguido de um lento resfriamento visando facilitar o processo de cristalização, não foi possível observar a presença da transição relativa à sua temperatura de fusão (T_m). A partir da curva foi possível apenas visualizar os picos em 291,11°C e 303,01°C, que conforme dados apresentados anteriormente na análise de TGA, são relativos ao início do processo de degradação do fármaco.

Segundo dados da USP (2007) a fusão deste material dá-se em torno de 275°C. A ausência desta transição, que caracteriza o fármaco

como totalmente amorfo, pode segundo alguns autores ser resultado do processo de micronização do qual o fármaco, neste caso a sulfadiazina de prata, foi submetido. Esta alteração pode ser atribuída ao estresse mecânico associado a este processo, que pode vir a desestabilizar a estrutura cristalina da partícula acarretando na alteração parcial ou total do estado físico do fármaco, ou seja, de cristalino para amorfo (VOGT et al., 2008; FLORENCE & ATWOOD, 2003).

Para a amostra extrudada contendo apenas amido-celulose a ausência da transição referente à temperatura de fusão do material, indica a presença predominante de uma fase amorfa. O pico apresentado na temperatura de 291,53°C é relativo à degradação do amido presente no material. No entanto, a amostra extrudada contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata apresenta uma transição exotérmica em 259,92°C, sendo este pico visualizado para todas as condições de processamento das amostras, conforme visto na Figura 36.

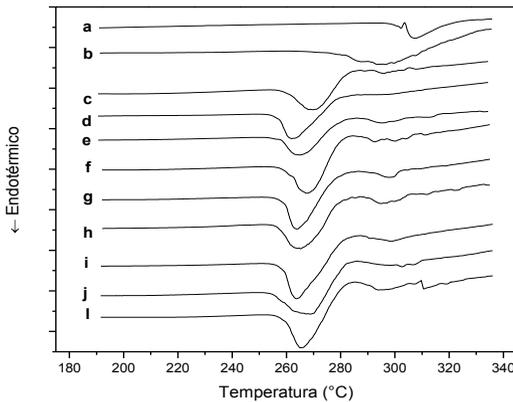


Figura 36: Curvas de DSC para: (a) Sulfadiazina de prata pura; (b) Amido-celulose puro; (c) AMSDAg 160-40; (d) AMSDAg 160-60; (e) AMSDAg 160-80; (f) AMSDAg 175-40; (g) AMSDAg 175-60; (h) AMSDAg 175-80; (i) AMSDAg 190-40; (j) AMSDAg 190-60; (l) AMSDAg 190-80 na faixa de temperatura de 190 a 330°C.

Para todas as amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata é possível verificar a presença de uma transição com característica endotérmica, cujo *onset* médio foi de aproximadamente 252°C, enquanto que o *endset* se manteve próximo a 275°C.

Com base nos dados obtidos a partir das análises feitas por MEV, que mostraram a presença de partículas de fármaco recristalizadas, juntamente aos resultados obtidos por TGA das amostras extrudadas que apresentam uma primeira etapa de degradação em valores próximos a 288°C, pode-se atribuir a presença deste pico como sendo oriundo da fusão da fase cristalina da sulfadiazina de prata.

Este fenômeno de recristalização do fármaco durante o processo de extrusão, já foi relatado por outros autores como VASCONCELOS et al (2007) do qual atribui a presença de altos valores de temperaturas e taxas de cisalhamento durante a extrusão, a tendência em facilitar o processo de recristalização das partículas de fármaco, principalmente se a quantidade de fármaco contida supera sua solubilidade total.

Em um estudo feito por AZEVEDO et al (2006) visando determinar a solubilidade máxima da sulfadiazina de prata em filmes de quitosana (polissacarídeo com estrutura similar ao amido e celulose) preparados por vazamento (*casting*), concluiu que concentrações acima de 0,6% de sulfadiazina de prata em relação a massa total do polímero excediam sua solubilidade máxima. Neste trabalho, o percentual de massa de sulfadiazina de prata empregado foi de 10% em relação à massa total de amido-celulose, indicando que houve uma extrapolação da solubilidade máximo do fármaco na matriz polimérica que vem a favorecer o processo de recristalização, conforme visto nos resultados de MEV e DSC.

Além disso, VASCONCELOS et al (2007) e YANG et al (2010) relatam que para evitar o processo de recristalização deve haver entre fármaco-polímero uma miscibilidade em nível molecular, sendo necessário o estabelecimento de interações entre os materiais, pois estas tendem a aumentar a barreira energética para a nucleação aumentando a estabilidade física da mistura. Entretanto, conforme mostram os resultados das análises de FTIR das amostras extrudadas contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata, não houve estabelecimento de interações entre ambos. Outro aspecto que pode contribuir no processo de recristalização é a presença de pequenos domínios de fármaco não dissolvido, que pode vir a atuar como agente nucleante na matriz polimérica (SCHILLING & MCGINITY, 2010).

Em suma, todos esses fatores podem justificar a ocorrência do processo de recristalização das partículas de sulfadiazina de prata durante a extrusão das amostras, sendo então apresentados na Tabela 10 os valores dos picos e suas entalpias de fusão.

Tabela 10: Entalpias de fusão e pico de fusão para a sulfadiazina de prata incorporada nas amostras extrudadas de amido-celulose.

<i>Amostra</i>	<i>Pico de fusão (°C)</i>	<i>$\Delta H_{\text{fusão}}$ (J/g)</i>
AMSDA g 160-40	264,46	-17,09
AMSDA g 160-60	260,63	-18,42
AMSDA g 160-80	262,14	-18,14
AMSDA g 175-40	267,45	-22,12
AMSDA g 175-60	259,92	-20,49
AMSDA g 175-80	262,74	-17,62
AMSDA g 190-40	260,37	-18,40
AMSDA g 190-60	265,74	-17,13
AMSDA g 190-80	261,69	-18,13

4.3.7 Avaliação da estabilidade e porcentagens de recuperação da sulfadiazina de prata incorporada na matriz extrudada de amido-celulose

Um dos maiores desafios relatados quanto ao uso da extrusão dá-se diante aos altos valores de temperatura e forças de cisalhamento, em que o fármaco é exposto durante o processamento que pode vir a acarretar sua degradação. A Figura 37 mostra a sobreposição dos espectros de absorção na região do UV para a sulfadiazina de prata pura e extraída da amostra contendo amido-celulose extrudada a 190°C e 80 rpm.

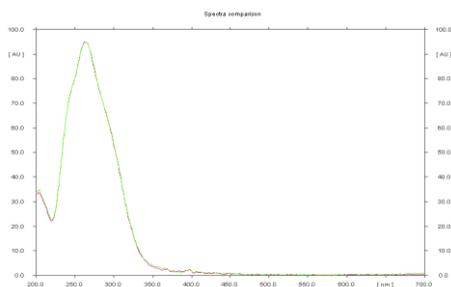


Figura 37: Sobreposição dos espectros de absorção na região do UV referente à sulfadiazina de prata não extrudada e extrudada e 190°C e 80 rpm. Comprimento de onda máximo, 254 nm.

Conforme visto, quando comparado as amostras de sulfadiazina de prata, ambas apresentam o mesmo perfil espectroscópico não havendo

alterações na forma do pico bem como a presença de outros picos que pudessem caracterizar algum componente oriundo da degradação.

Na Figura 38 estão apresentados os densitogramas obtidos em 254 nm, para as amostras de sulfadiazina de prata e amido-celulose puro, além das amostras contendo amido-celulose/sulfadiazina de prata extrudadas nos diferentes níveis de temperatura e velocidade de rosca.

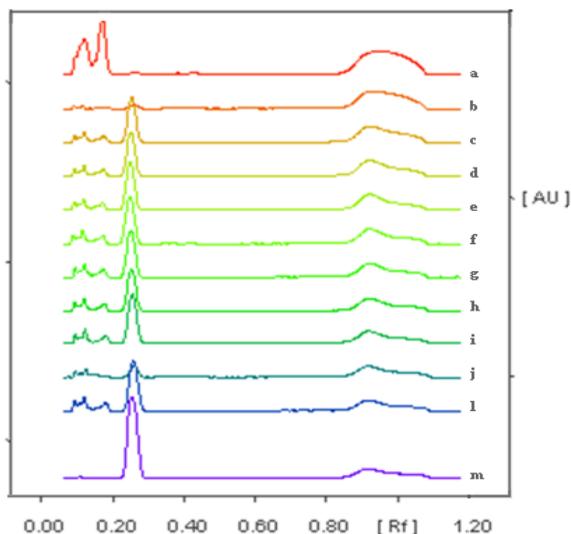


Figura 38: Densitograma (detecção em 254 nm) da separação em CCDAE para: (a) amido-celulose extrudado; (b) amido-celulose não extrudado; (c) AMSDAg 160-40; (d) AMSDAg 160-60; (e) AMSDAg 160-80; (f) AMSDAg 175-40; (g) AMSDAg 175-60; (h) AMSDAg 175-80; (i) AMSDAg 190-40; (j) AMSDAg 190-60; (l) AMSDAg 190-80; (m) Sulfadiazina de prata pura.

Quando tomado por comparação os espectros densiométricos do polímero extrudado e não extrudado, foi perceptível a presença para o extrudado de dois picos com intensidade acentuada e com fator de retenção (Rf) menor que 0,20, estando também presente nos espectros relativo às amostras extrudadas contendo sulfadiazina de prata. A presença desses picos sugere que durante o processo de extrusão pode ter ocorrido à degradação de algum componente estrutural do amido-celulose, principalmente os grupos acetatos presentes na estrutura da celulose, já que para a amostra não extrudada a presença desses picos não foi observada.

Para a construção da curva analítica da sulfadiazina foram aplicadas as placas cromatográficas volumes entre 2,5 μL e 7,0 μL , que representam em massa de fármaco valores entre 0,5 μg e 1,4 μg . Esses valores representam os limites mínimos e máximos de massa detectável para a análise e adequado para a conservação da linearidade da curva analítica.

Na Tabela 11 estão apresentados os valores relativos ao fator de retenção obtido para cada amostra extrudada, bem como os valores médios e seus desvios padrões referentes à taxa de recuperação da sulfadiazina de prata incorporada nas amostras de amido-celulose.

Tabela 11: Resumo dos dados obtidos por CCDAE.

<i>Amostra</i>	<i>Taxa de recuperação (%) (média e desvio padrão)</i>	<i>Fator de Retenção (Rf)</i>
AMSDAg 160-40	82,11 \pm 0,46	0,27
AMSDAg 160-60	78,24 \pm 0,66	0,27
AMSDAg 160-80	79,22 \pm 1,23	0,27
AMSDAg 175-40	72,01 \pm 3,70	0,26
AMSDAg 175-60	78,66 \pm 3,27	0,26
AMSDAg 175-80	78,36 \pm 6,51	0,26
AMSDAg 190-40	78,21 \pm 1,8	0,26
AMSDAg 190-60	75,20 \pm 3,47	0,26
AMSDAg 190-80	76,20 \pm 1,95	0,26

Sendo assim, para as amostras extrudadas a 160°C nas diferentes condições de velocidade de rosca os valores médios de recuperação do fármaco estiveram entre 79 a 82% empregando uma curva analítica com coeficiente de correlação (R^2) igual a 0,99821. Para as amostras extrudadas a 175°C as taxas de recuperação dispuseram de valores médios entre 72 e 78% com R^2 igual a 0,99099, sendo este o mesmo valor de R^2 aplicado na determinação dos valores médios da taxa de recuperação das amostras fabricadas a 190°C que se dispuseram entre 76 e 78%. Cabe como justificativa a obtenção de valores médios de taxa de recuperação abaixo do teoricamente esperado (100%), a adesão das partículas do fármaco na rosca da extrusora, sendo este comportamento decorrente do processo de micronização que atribui ao fármaco elevada energia superficial.

4.3.8 Avaliação da atividade antibacteriana das amostras extrudadas

A eficiência antibacteriana apresentada pela sulfadiazina de prata perante a inibição do crescimento das bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* após ser submetida ao processo de extrusão se faz válida, visto que a perda da potência antibacteriana pode indicar degradação do fármaco influenciando, ao final, no resultado terapêutico. Diante desta condição, a Tabela 12 apresenta os dados relativos aos valores dimensionais dos halos de inibição microbiana.

Tabela 12: Atividade anti bacteriana das amostras extrudadas.

<i>Amostra</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Halo (mm)</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Halo (mm)</i>
AMSDAg 160-40	15,00 ± 1,00	15,33 ± 0,57
AMSDAg 160-60	15,00 ± 0,00	16,00 ± 1,00
AMSDAg 160-80	13,33 ± 1,15	15,33 ± 0,57
AMSDAg 175-40	11,33 ± 1,15	16,66 ± 0,57
AMSDAg 175-60	11,33 ± 1,15	17,66 ± 1,52
AMSDAg 175-80	11,33 ± 1,15	21,33 ± 0,57
AMSDAg 190-40	10,66 ± 1,15	16,66 ± 0,57
AMSDAg 190-60	11,33 ± 1,15	17,66 ± 0,57
AMSDAg 190-80	13,00 ± 1,00	18,66 ± 1,15

A partir dos resultados de atividade antibacteriana, foi possível observar que os discos fabricados a partir das amostras extrudadas de amido-celulose/sulfadiazina de prata, mantiveram sua atividade contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*, sendo visto para esta última, valores de halo maiores.

Segundo YU et al (2005) esta diferença no tamanho do halo se deve ao fato da *P. aeruginosa* (bactéria gram-negativa) e *S. aureus* (bactéria gram-positiva) apresentarem diferenças na estrutura da sua parede celular. Neste sentido, tem-se que a parede celular das bactérias gram-negativas são mais finas e com camadas distintas, enquanto que as bactérias gram-positivas dipõem de uma parede celular mais espessa, se comparado as bactérias gram-negativas. Com isso, a difusão da sulfadiazina de prata para o interior da célula se dá mais facilmente na *P. aeruginosa* do que na *S. aureus*.

5 CONCLUSÕES

O emprego dos conceitos relativos ao ciclo de desenvolvimento de produto possibilitou elucidar as necessidades e os requisitos condizentes ao produto almejado, permitindo desta forma selecionar o polímero e o fármaco que melhor contemplavam as funções pré-estabelecidas, juntamente as formas geométricas adotadas e a técnica de fabricação e ensaios a serem submetidas às amostras extrudadas.

Os resultados das análises de TGA e DSC do amido-celulose e da sulfadiazina de prata atrelado aos aspectos funcionais da extrusora permitiram definir quais níveis de temperatura e velocidade de rosca que seriam empregados no planejamento fatorial 3k. Desta forma, foram selecionadas as temperaturas de 160°C, 175°C e 190°C com valores de velocidade de rosca iguais a 40, 60 e 80 rpm que possibilitaram fabricar amostras em nove diferentes condições de processamento.

As análises micrográficas obtidas por MEV e MOLP tornaram possível avaliar a microestrutura das amostras extrudadas, do qual se pode constatar a eficiência na mistura prévia dos materiais bem como durante sua extrusão, visto a elevada dispersão das partículas de sulfadiazina de prata na matriz de amido-celulose. Pode-se constatar a tendência de aumento no número de poros além da presença de grânulos de amido não-plastificados nas amostras, especialmente naquelas extrudadas a 160°C, com o aumento nos valores de velocidade da rosca durante a extrusão. Além disso, pode-se verificar a presença de partículas de sulfadiazina de prata recristalizadas nas amostras extrudadas.

Os ensaios quasi-estáticos apontaram uma tendência de redução nos valores de tensão máxima e deformação na ruptura com o aumento dos valores de velocidade de rosca, sendo este comportamento visto nas amostras extrudadas apenas com polímero puro bem como aquelas com fármaco. Para as amostras de amido-celulose/sulfadiazina de prata o aumento da velocidade de rosca também acarretou num aumento dos valores médios do módulo elástico.

Os ensaios dinâmicos evidenciaram a tendência de aumento nos valores de módulo E' com o aumento na velocidade da rosca, para as amostras contendo amido-celulose puro e com sulfadiazina de prata. No entanto, para essas mesmas amostras, os aumentos na velocidade de rosca e na temperatura elevaram os valores de $\tan \delta$ e T_g .

A partir das curvas de DSC obtidas dos materiais puros bem como das amostras extrudadas, verificou-se que o processo de micronização do qual a sulfadiazina de prata foi submetida alterou seu estado físico,

passando de cristalina para amorfo. Entretanto, após ser extrudada juntamente com o amido-celulose, sofre um processo de recristalização que se evidencia pela presença de um pico endotérmico em 252°C, sendo este comportamento visto em todas as amostras. Atribui-se a ocorrência deste fenômeno, a baixa solubilidade do fármaco na matriz polímero atrelado a ausência de interações químicas entre tais, conforme foi visto nas análises de infravermelho.

A manutenção da integridade química da sulfadiazina de prata após serem extrudada foi confirmada pela análise de CCDAE, visto a ausência de picos que caracterizassem a presença de subprodutos decorrentes de processos de degradação térmica. Além disso, a manutenção da atividade antibacteriana da sulfadiazina de prata presente nas amostras extrudadas foi avaliada contra a *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, tendo o fármaco inibido o crescimento de ambas as bactérias.

As análises estatísticas apresentadas no decorrer da descrição dos resultados possibilitaram avaliar a influência das variáveis bem como suas interações e combinações sob as respostas finais relativas às amostras extrudadas.

Mediante a avaliação dos resultados obtidos, conclui-se que ambos, amido-celulose e sulfadiazina de prata, são materiais promissores no que tange seu emprego na fabricação de dispositivos farmacêuticos e médicos utilizando a técnica de extrusão.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Diante das respostas obtidas durante o decorrer do desenvolvimento deste trabalho, vê-se a necessidade de aprimorar algumas etapas de desenvolvimento, estando abaixo listadas algumas sugestões para trabalhos futuros:

- Adaptar a matriz da extrusora para que possibilite a extrusão de filmes;
- Aprimorar o sistema de mistura dos materiais antes de extrudá-los bem como seu resfriamento após extrusão;
- Adicionar diferentes razões de plastificantes na mistura polímero-fármaco visando atribuir maior flexibilidade e possibilitar o processamento em menores valores de temperatura;
- Avaliar previamente os parâmetros de solubilidade dos materiais para melhor estabelecer a proporção de massa entre polímero e fármaco;
- Investigar o mecanismo de liberação do fármaco a partir das amostras extrudadas.

7 REFERÊNCIAS

- ACHARYA, G., PARK, K. **Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents.** *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.58, p.387–401, 2006.
- AHUJA, R.B., GUPTA, A., GUR, R. **A prospective double-blinded comparative analysis of framycetin and silver sulphadiazine as topical agents for burns: A pilot study.** *Burns*, v.35, p.672–676, 2009.
- ALMEIDA, A., POSSEMIERS, S., BOONE, M.N., DE BEER, T., QUINTEN, T., VAN HOOREBEKE, L., REMON, J.P., VERVAET, C. **Ethylene vinyl acetate as matrix for oral sustained release dosage forms produced via hot-melt extrusion.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.77, p.297–305, 2011.
- ALVAREZ, V.A., RUSECKAITE, R.A., VÁSQUEZ, A. **Aqueous degradation of MATER BI Y: Sisal fibers biocomposites.** *Journal of thermoplastic composite materials*, v.20, p.291-303, 2007.
- ALVAREZ, V.A., RUSECKAITE, R.A., VAZQUEZ, A. **Aqueous Degradation of MATER BI Y–Sisal Fibers Biocomposites.** *Journal of Thermoplastic Composite Materials*, v.20, p.291-303, 2007.
- ALVAREZ, V.A., RUSECKAITE, R.A., VÁSQUEZ, A. **Degradation of sisal fibre/Mater Bi-Y biocomposites buried in soil.** *Polymer Degradation and Stability*, v.91, p.3156-3162, 2006.
- ALVAREZ, V.A., VAZQUEZ, A. **Effect of Water Sorption on the Flexural Properties of a Fully Biodegradable Composite.** *Journal of Composite Materials*, v.38, p.1165-1182, 2004.
- ALVAREZ, V.A., VÁSQUEZ, A. **Thermal degradation of cellulose derivatives/starch blends and sisal fibre biocomposites.** *Polymer Degradation and Stability*, v.84, p.13-21, 2004.
- ANGELOVA, N., HUNKELER, D. **Rationalizing the design of polymeric biomaterials.** *Tibtech* October, v.17, p.1356-1360, 1999.
- ASTM. **Standard Specification for Compostable Plastics: ASTM D 6400-04-99.** Philadelphia: In Annual Book of ASTM Standards, 1993.

ATHANASIOU, A.K., AGRAWAL, M., BARBER, A., BURKHART, S.S. **Orthopaedic Applications for PLA-PGA Biodegradable Polymers.** *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, v.14, p.726–737, 1998.

AULTON, M.E. **Delineamento de formas farmacêuticas.** São Paulo: Artmed Editora, 2005.

AVÉROUS, L., FRINGANT, C. MORO, L. **Plasticized starch-cellulose interactions in polysaccharide composites.** *Polymer*, v.42, p.6565-6572, 2001.

AZEVEDO, E.P., SALDANHA, T.D.P., NAVARRO, M.V.M, MEDEIROS, A.C., GINANI, M.F., RAFFIN, F.N. **Mechanical Properties and Release Studies of Chitosan Films Impregnated with Silver Sulfadiazine.** *Journal of Applied Polymer Science*, v.102, p.3462–3470, 2006.

BARBANTI, S.H.; ZAVAGLIA, C.A.C.; DUEK, E.A.R. **Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos.** *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v.15, p.13-21, 2005.

BASTIOLI, C. **Properties and applications of Mater-Bi[®] starch-based materials.** *Polymer Degradation and Stability*, v.59, p.263-271, 1998.

BOKERN, S., GETZE, J., AGARWAL, S., GREINER, A. **Polymer grafted silver and copper nanoparticles with exceptional stability against aggregation by a high yield one-pot synthesis.** *Polymer*, v.52, p. 912-920, 2011.

BORGES, A.D.L., DEL PONTE, G., NETO, A.F., CARVALHO, I. **Síntese de sulfadiazina e sulfadiazina de prata em escala semi-micro: prática experimental em síntese de fármacos.** *Química Nova*, v.28, p.727-731, 2005.

BREITENBACH, J. **Melt extrusion: from process to drug delivery technology.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.54, p.107–117, 2002.

CHENG, L., LEI, L., GUO, S. **In vitro and in vivo evaluation of praziquantel loaded implants based on PEG/PCL blends.** International Journal of Pharmaceutics, v.387, p.129–138, 2010.

CHEUNG, H.Y., LAU, K. T., LU, T. P., HUI, D. **A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development.** Composites: v.38, p.291 – 300, 2007.

CHOKSHI, R., ZIA, H. **Hot-melt extrusion technique: a review.** Iranian Journal of Pharmaceutical research, v.3, p.3-16, 2004.

CHUNG, H.J., PARK, T.G. **Surface engineered and drug releasing pre-fabricated scaffolds for tissue engineering.** Advanced Drug Delivery Reviews, v.59, p.249–262, 2007.

CROWLEY, M. M., SCHROEDER, B., FREDERSDORF, A., OBARA, S., TALARICO, M., KUCERA, S., MCGINITY, J.W. **Physico chemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion.** International Journal of Pharmaceutics, v.269, p.509–522, 2004.

DABBAS, F. **Sinterização seletiva a laser de compósitos poliamida/hidroxiapatita e polietileno/hidroxiapatita com gradients funcionais aplicáveis em engenharia de tecidos.** Dissertação de mestrado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

DONG, Z., CHATTERJI, A., SANDHU, H., CHOI, D.S., CHOKSHI, H., SHAH, N. **Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation.** International Journal of Pharmaceutics, v.355, p.141–149, 2008.

DONG, Z., CHATTERJI, A., SANDHU, H., CHOI, D.S., CHOKSHI, H., SHAH, N. **Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation.** International Journal of Pharmaceutics, v.355, p.141–149, 2008.

DOUGLAS, P., ANDREWS, G., JONES, D., WALKER, G. **Analysis of in vivo drug dissolution from PCL melt extrusion.** Chemical Engineering Journal, v.164, p.359-370, 2010.

EGLIN, D., ALINI, M. **Degradable polymeric materials for osteosynthesis: Tutorial**. European Cells and Materials, v.16, p.80-91, 2008.

EL-BARADIE, K.Y. **Preparation and Characterization of Sulfadiazine Schiff Base Complexes of Co(II), Ni(II), Cu(II), and Mn(II)**. Monatshefte für Chemie, v.136, p.1139–1155, 2005.

FADDA, H.M., KHANNA, M., SANTOS, J.C., OSMAN, D., GAISFORD, S., BASIT, A.W. **The use of dynamic mechanical analysis (DMA) to evaluate plasticization of acrylic polymer films under simulated gastrointestinal conditions**. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.76, p. 493-497, 2010.

FLORENCE, A.T. e ATWOOD, D. **Princípios Físico - Químicos em Farmácia**. Editora da Universidade de São Paulo, 3 ed., São Paulo, 2003.

FRANÇA, E.A. **Desinformação de terceiro grau**. *Revista Problemas Brasileiros*, número 400, 2010. Disponível em: <http://www.sescsp.org.br/sesc/revistas_sesc/pb/artigo.cfm>. Acessado em: 19 set. 2011.

FREIBERG, S., ZHU, X.X. **Polymer microsphere for controlled drug release**. International Journal of Pharmaceutics, v.282, p.1–18, 2004.

FUNG, L.K., SALTZMAN, W.M. **Polymeric implants for cancer chemotherapy**. Advanced Drug Delivery Reviews, v.26, p.209-230, 1997.

GABOARDI, F.; **Avaliação das propriedades mecânicas, térmicas e de biodegradação de blendas de PHB e PEBD com e sem aditivos pró-oxidantes**. 117p. Dissertação de Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais, Universidade São Francisco, 2007.

GOMES, L.A.V., SALERNO, M.S. **An integrated model for product development process and initial strategic planning of academic spin-offs**. Gest. Prod., São Carlos, v.17, p.245-255, 2010.

GOMES, M.E., RIBEIRO, A.S., MALAFAYA, P.B., REIS, R.L., CUNHA, A.M. **A new approach based on injection moulding to**

produce biodegradable starch-based polymeric scaffolds: morphology, mechanical and degradation behaviour. *Biomaterials*, v.22, p.883-889, 2001.

HENCH, L.L., WILSON, J. **An Introduction to Bioceramics.** Singapore: ed. World Scientific Publish, 1999.

HENRIST, D., REMON, J.P. **Influence of the process parameters on the characteristics of starch based hot stage extrudates.** *International Journal of Pharmaceutics*, v.189, p.7-17, 1999.

HUTMACHER, D.W. **Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage.** *Biomaterials*, v.21, p.2529-2543, 2000.

JENKINS, A.D., STEPTO, R.F.T. **Glossary of basic terms in polymer science.** *Pure and Applied Chemistry*, v.68, p.1591-1595, 1996.

JEONG, J.C., LEE, J., CHO, K. **Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly(ϵ -caprolactone) microspheres.** *Journal of Controlled Release*, v.92, p.249-258, 2003.

JOHNSON, M., TUCKER, N., BARNES, S., KIRWAN, K. **Improvement of the impact performance of a starch based biopolymer via the incorporation of *Miscanthus giganteus* fibres.** *Industrial Crops and Products*, v.22, p.175-186, 2005.

KENNEDY, J.E., DEVINE, D.M., GEEVER, L.M., BLACKIE, P., HIGGINBOTHAM, C.L. **Preparation of monolithic matrices for oral drug delivery using a supercritical fluid assisted hot melt extrusion process.** *International Journal of Pharmaceutics*, v.329, p.62-71, 2007.

KLAUSS, P. **Desenvolvimento de dispositivos poliméricos implantáveis para a liberação de fármacos fabricados por sinterização seletiva a laser.** Tese de doutorado. Curso de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, 2010.

KULKARNI, A., REICHE, J., HARTMANN, J., KRATZ, K., LENDLEIN, A. **Selective enzymatic degradation of poly(ϵ -caprolactone) containing multi block copolymers.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.68, p.46-56, 2008.

KUMAR, A.P., SINGH, R.P. **Biocomposites of cellulose reinforced starch:Improvement of properties by photo-induced crosslinking.** *Bioresource Technology*, v.99, p.8803–8809, 2008.

LEUNER, C., DRESSMAN, J. **Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, v.50, p.47-60, 2000.

LIU, H., WANG, P., ZHANG, X., SHEN, F. GOGOS, C.G. **Effects of extrusion process parameters on the dissolution behavior of indomethacin in Eudragit® E PO solid dispersions.** *International Journal of Pharmaceutics*, v.383, p.161–169, 2010.

LIU, H.S., XIE, F.W., YUA, L., CHENA, L., LI, L. **Thermal processing of starch-based polymers.** *Progress in Polymer Science*, v. 34, p.1348–1368, 2009.

LYONS, J.G., BLACKIE, P., HIGGINBOTHAM, L.C. **The significance of variation in extrusion speeds and temperatures on a PEO/PCL blend based matrix for oral drug delivery.** *International Journal of Pharmaceutics*, v.351, p.201–208, 2008.

MA, X., CHANG, P.R., YU, J. **Properties of biodegradable thermoplastic pea starch/carboxymethyl cellulose and pea starch/microcrystalline cellulose composites.** *Carbohydrate Polymers*, v.72, p.369–375, 2008.

MANRICH, S. **Processamento de termoplásticos: rosca única, extrusão e matrizes, injeção e moldes.** São Paulo: Ed. Artliber, 2005.

MARKLAND, P., YANG, V.C. **Biodegradable polymers as drug carriers.** *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2002.

MARSAC, P.J., LI, T., TAYLOR, L.S. **Estimation of Drug–Polymer Miscibility and Solubility in Amorphous Solid Dispersions Using Experimentally Determined Interaction Parameters.** *Pharmaceutical Research*, v.26, p.139-151, 2009.

MIDDLETON, J.C., TIPTON, A. J. **Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices.** *Biomaterials*, v.21, p.2335-2346, 2000.

MORAES, J.O. **Propriedades de filmes de amido incorporados de nanoargilas e fibras de celulose.** Dissertação de mestrado em Engenharia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

MÜLLER, C.; **Estudo dos processos de transferência de massa e propriedades mecânicas de biofilmes de amido de mandioca reforçados com fibras de celulose.** 168p. Tese de Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Estadual de Londrina, 2007.

MÜLLER, C.M.O., LAURINDO, J.B., YAMASHITA, F. **Effect of cellulose fibers addition on the mechanical properties and water vapor barrier of starch-based films.** Food Hydrocolloids, v.23, p.1328–1333, 2009.

MÜLLER, C.M.O., YAMASHITA, F., LAURINDO, J. B. **Evaluation of effects of glycerol and sorbitol concentration and water activity on the water barrier properties of cassava starch films through a solubility approach.** Carbohydrate Polymer, v.72, p.82-87, 2008.

MULLER, F.A., MULLER, L., HOFMANN, I., GREIL, P., WENZEL, M.M., STAUDENMAIER, R. **Cellulose-based scaffold materials for cartilage tissue engineering.** Biomaterials, v.27, p.3955–3963, 2006.

NETTO, A. C. S. **Proposta de sistemática para avaliação de soluções de projeto de componentes moldados por injeção auxiliada por protótipos físicos.** Dissertação de Mestrado, Departamento de Engenharia mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2003.

WANG, N., JIUGAO, Y., XIAOFEI, M. **Preparation and Characterization of Compatible Thermoplastic Dry Starch/Poly(lactic acid).** Polymer Composites, v.29. p.552-559, 2008.

OH, J.K., LEE, D.I., PARK, J.M. **Biopolymer-based microgels/nanogels for drug delivery applications.** Progress in Polymer Science, v.34, p.1261–1282, 2009.

PANSAWAT, N., JANGCHUDA, K., JANGCHUDA, A., WUTTIJUMNONGA, P., SAALIC, F.K., EITENMILLER, R.R., PHILLIPS, R.D. **Effects of extrusion conditions on secondary extrusion variables and physical properties of fish, rice-based snacks.** LWT, v.41, p.632-641, 2008.

PATEL, P.P., VASQUEZ, S.A., GRANICK, M.S., RHEE, S.T. **Topical Antimicrobials in Pediatric Burn Wound Management.** The journal of cranio facial surgery, v.19, p.913-922, 2008.

PEREIRA, S., CUNHA, A.M., REIS, R.L. **New starch-based thermoplastic hydrogels for use as bone cements or drug-delivery carriers.** Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v.9, p.825-833, 1998.

PRIETO, M.J., BACIGALUPE, D., PARDINI, O., AMALVY, J.I., VENTURINI, C., MORILLA, M.J., ROMERO, E.L. **Nanomolar cationic dendrimeric sulfadiazine as potential antitoxoplasmic agent.** International Journal of Pharmaceutics, v.326, p.160–168, 2006.

QI, S., GRYCZKE, A., BELTON, P., CRAIG, D.Q.M. **Characterisation of solid dispersions of paracetamol and EUDRAGIT® E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis.** International Journal of Pharmaceutics, v. 354, p. 158–167, 2008.

QIANA, F., HUANGA, J., ZHUB, Q., HUDDADINA, R., GAWEL, J., GARMISEA, R., HUSSAINA, R. **Is a distinctive single Tg a reliable indicator for the homogeneity of amorphous solid dispersion?** International Journal of Pharmaceutics, v.395, p.232–235, 2010.

QUINTEN, T., DE BEER, T., VERVAET, C., REMON, J. P. **Evaluation of injection moulding as a pharmaceutical technology to produce matrix tablets.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.71, p.145–154, 2009.

RAGONHA, A.C.O., FERREIRA, E., ANDRADE, D., ROSSI, L. A. **Avaliação microbiológica de coberturas com sulfadiazina de prata a 1%, utilizadas em queimaduras.** Revista Latino Americana de Enfermagem, v.13, p.514–521, 2005.

RECHIA, L.M., MORONA, J.B.J., ZEPON, K.M., SOLDI, V., KANIS, L.K. **Mechanical properties and total hydroxycinnamic derivative release of starch/glycerol/Melissa officinalis extract films.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.46, p.491-497, 2010.

REPKA, M.A., GUTTA, K., PRODDUTURI, S., MUNJAL, M., STODGILL, S.P. **Characterization of cellulosic hot-melt extruded films containing lidocaine.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.59, p.189–196, 2005.

ROMANO, L. N. **Modelo de referência para o processo de desenvolvimento de máquinas agrícolas.** Tese de Doutorado em Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2003.

RUTKOWSKA, M., KRASOWSKA, K., STEINKA, I., JANIK, H. **Biodeterioration of Mater-Bi Y Class in Compost with Sewage Sludge.** Polish Journal of Environmental Studies, v.13, p.85-89, 2004.

SALMORIA, G.V., KLAUSS, P., PAGGI, R.A., KANIS, L.A., LAGO, A. **Structure and mechanical properties of cellulose based scaffolds fabricated by selective laser sintering.** Polymer Testing, v. 28, p.648–652, 2009.

SCHILLING, S.U., MCGINITY, J.W. **Novel application of hot-melt extrusion for the preparation of monolithic matrices containing enteric-coated particles.** International Journal of Pharmaceutics, v. 400, p. 24-31, 2010.

SCHILLING, S.U., SHAH, N.H., MALICK, W.A., MCGINITY, J. W. **Properties of melt extruded enteric matrix pellets.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.74, p.352–361, 2010.

SIEPMANN, J., PEPPAS, N.A. **Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose.** Advanced Drug Delivery Reviews, v.48, p.139-157, 2001.

SIX, K., LEUNER, C., DRESSMAN, J., VERRECK, G., PEETERS, J., BLATON, N., AUGUSTIJNS, P., KINGET, R., MOOTER, G.V. **Thermal properties of hot-stage extrudates of itraconazole and**

Eudragit E 100–phase separation and polymorphism. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v.68, p.591–601, 2002.

SOARES, A.Q.; OLIVEIRA, L.F.; RABELO, D.; SOUZA, A.R. **Polímeros biodegradáveis: novas perspectivas para as ciências farmacêuticas.** Revista Eletrônica de Farmácia, v.2, p.202-205, 2005.

SOARES, J.S., ZUNINO, P. **A mixture model for water uptake, degradation, erosion and drug release from polydisperse polymeric networks.** Biomaterials, v.31, p.3032–3042, 2010.

STAMATIALLIS, D.F., PAPPENBURG, A.J., GIRONES, M., SAIFUL, S., SRIVATSA, N., BETTAHALLI, M., SCHMITMEIER, S., WESSLING, M. **Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering.** Journal of Membrane Science, v.308, p.1–34, 2008.

TANDYA, A., MAMMUCARI, R., DEGHANI, F. FOSTER, N.R. **Dense gas processing of polymeric controlled release formulations.** International Journal of Pharmaceutics, v.328, p.1-11, 2007.

USP. **The United States Pharmacopeia.** Rockville: The United States Pharmacopeial Convention: 30 ed, 2007.

VASCONCELOS, T., SARMENTO, B., COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. Drug Discovery Today, v.12, p. 1068-1075, 2007.

VERHOEVEN, E., DE BEER, T.R.M., MOOTER, G.V., REMON, J.P., VERVAET, C. **Influence of formulation and process parameters on the release characteristics of ethylcellulose sustained-release mini-matrices produced by hot-melt extrusion.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.69, p.312–319, 2008.

VERHOEVEN, E., DE BEER, T.R.M., SCHACHT, E., MOOTER, G.V., REMON, J.P., VERVAET, C. **Influence of polyethylene glycol/polyethylene oxide on the release characteristics of sustained-release ethylcellulose mini-matrices produced by hot-melt extrusion: in vitro and in vivo evaluations.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.72, p.463–470, 2009.

VISSER, M.R., BAERT, L., KLOOSTER, G., SCHUELLER, L., GELDOF, M., VANWELKENHUYSEN, I., KOCK, H., MEYER, S., FRIJLINK, H.W., ROSIER, J., HINRICHS, W.L.J. **Inulin solid dispersion technology to improve the absorption of the BCS Class IV drug TMC240.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.74, p.233-238, 2010.

VOGT, M., KUNATH, K., DRESSMAN, J.B. **Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: Comparison with commercial preparations.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, v.68, p.283–288, 2008.

WADA, R., HYON, S., IKADA, Y. **Kinetics of diffusion-mediated drug release enhanced by matrix degradation.** Journal of Controlled Release, v.37, p.151-160, 1995.

WAKE, M. C., GERECHT, P. D., LU, L., MIKOS, A. G. **Effects of biodegradable polymer particles on rat marrow-derived stromal osteoblasts in vitro.** Biomaterials v.19, p.1255-1268, 1998.

WAN, Y.Z., LUO, H., HE, F., LIANG, H., HUANG, Y., LI, X.L. **Mechanical, moisture absorption, and biodegradation behaviours of bacterial cellulose fibre-reinforced starch biocomposites.** Composites Science and Technology, v.69, p.1212–1217, 2009.

WILLIAMS, D.F. **Definitions in biomaterials.** Amsterdam: ed. Elsevier, 1987.

WINZENBURGA, G., SCHMIDT, C., FUCHS, S. KISSEL, T. **Biodegradable polymers and their potential use in parenteral veterinary drug delivery systems.** Advanced Drug Delivery Reviews, v.56, p.1453–1466, 2004.

WOODRUFF, M.A., HUTMACHER, D.W. **The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century.** Progress in Polymer Science, v.35, p.1217-1256, 2010.

WU, R., WANG, X., LI, F., LI, H., WANG, Y. **Green composite films prepared from cellulose, starch and lignin in room-temperature ionic liquid.** Bioresource Technology, v.100, p.2569–2574, 2009.

WYSOKINSKA, Z. **Market for Starch, Hemicellulose, Cellulose, Alginate, its Salts and Esters, and Natural Polymers, including Chitin and Chitosan: Analysis Results.** *Fibres & Textiles in Eastern Europe*, v.18, p. 7-13, 2010.

YANG, J., GREY, K., DONEY, J. **An improved kinetics approach to describe the physical stability of amorphous solid dispersions.** *International Journal of Pharmaceutics*, v.384, p. 24-31, 2010.

YU, S-H., MI, F-L., WU, Y-B., PENG, C-K., SHYU, S-S., HUANG, R-N. **Antibacterial Activity of Chitosan–Alginate Sponges Incorporating Silver Sulfadiazine: Effect of Ladder-Loop Transition of Interpolyelectrolyte Complex and Ionic Crosslinking on the Antibiotic Release.** *Journal of Applied Polymer Science*, v.98, p.538–549, 2005.

ZALFEN, M.A., NIZET, D., JEROME, C., JEROME, R., FRANKENNE, F., FOIDART, J.M., MAQUET, V., LECOMTE, F., HUBERT, P., EVRARD, B. **Controlled release of drugs from multi-component biomaterials.** *Acta Biomaterialia*, v.4, p.788-1796, 2008.