

THALLES CANTON TREVISOL

**FILMES EM MONO E BICAMADA DE ALGINATO E
CARBOXIMETILCELULOSE COM LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE DICLOFENACO DE SÓDIO**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação em Engenharia
Química da Universidade Federal de
Santa Catarina como requisito para
obtenção do título Mestre em
Engenharia Química

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre
Borges Valle

Coorientadoras: Prof^a. Dr^a. Andrea
Cristiane Krause Bierhalz e Prof^a. Dr^a.
Selene M. A. Guelli Ulson de Souza

Florianópolis
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Trevisol, Thalles Canton

Filmes em mono e bicamada de alginato e carboximetilcelulose com liberação controlada de diclofenaco de sódio / Thalles Canton Trevisol ; orientador, José Alexandre Borges Valle, coorientadora, Andrea Cristiane Krause Bierhalz, coorientadora, Selene Maria Arruda Guelli Ulson de Souza, 2018.

142 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós Graduação em Engenharia Química, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

1. Engenharia Química. 2. Curativos. 3. Liberação de fármaco. 4. Biopolímeros. 5. Transferência de massa. I. Borges Valle, José Alexandre . II. Krause Bierhalz, Andrea Cristiane. III. Arruda Guelli Ulson de Souza, Selene Maria IV. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. V. Título.

Thalles Canton Trevisol

**FILMES EM MONO E BICAMADA DE ALGINATO E
CARBOXIMETILCELULOSE COM LIBERAÇÃO
CONTROLADA DE DICLOFENACO DE SÓDIO**

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

Florianópolis, 22 de fevereiro de 2018.

Profa. Dra. Cíntia Soares
Coordenadora do Curso

Prof. Dr. José Alexandre Borges Valle
Orientador

Profa. Dra. Andrea Cristiane
Krause Bierhalz
Coorientadora

Profa. Dra. Selene Maria Arruda
Guelli Ulson de Souza
Coorientadora

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Ana Paula Serafini Immich Boemo
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Cíntia Marangoni
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Cláudia Merlini
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida e pela oportunidade de um novo dia.

Aos meus pais, Ademir H. Trevisol (*in memoriam*) e Marinez C. Trevisol, e ao meu irmão, Matheus Trevisol, por todo amor, ensinamento e carinho dados. Ainda, agradeço pela confiança, sempre apoiando minhas decisões e se orgulhando delas. Sem vocês não teria chegado aqui.

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química por toda estrutura para realização desse trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo apoio financeiro.

Ao professor orientador José Alexandre Borges Valle e professoras coorientadoras, Andrea Cristiane Krause Bierhalz e Selene M. A. Guelli Ulson de Souza, por juntos terem construído esse trabalho, com confiança e dedicação. Pela paciência, todo auxílio prestado, mesmo nas dúvidas ou opiniões mais simples.

Aos professores do PROFI (UFSC), principalmente à professora Alcilene Fritz, por permitirem que eu desenvolvesse parte dos meus experimentos em seu laboratório como se fosse um de seus orientandos.

À minha prima e colega, Laura Scartazzini, auxiliando em demasia no desenvolvimento do trabalho. Obrigado pelo apoio nos experimentos e análises, na discussão dos resultados e pelo carinho e amizade.

Aos professores Pedro de Araújo, pelo empréstimo da célula de Franz, Ricardo Machado, pelas análises de TGA (LCP-UFSC), e à professora Cláudia Merlini, pelas análises de FTIR (POLICOM-UFSC). Ainda, agradeço aos doutorandos dos respectivos laboratórios: Alessandra Menezes, Luiz Ribeiro, Ellen Rodrigues e Bruna Rosa.

Ao técnico da Central de Análises da EQA, Leandro Nandi, pela amizade e auxílio em preparo de amostras e análises.

À Dra. Alexandra Valério por todo carinho e amizade, além de auxílio nas análises de MEV e nos ensaios de liberação do fármaco.

Aos colegas e amigos: Aline, Anderson, Bruna, Diego, Fernanda, Flávia, Jacqueline, Janaina, Mayara, Natália, Stefane e à prof. Débora. (LABSIN/LABMASSA). Também, à Betina, Denise, Fernanda, Gabriela, Jaqueline, Jéssica, Juca, Lenilton, Milena, Ricardo e Thayla (PROFI).

E a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse trabalho.

Muito obrigado!

*“A human act once set in motion flows on
forever to the great account. Our deathlessness
is in what we do, not in what we are.”*

(George Meredith)

RESUMO

Curativos de baixo custo que atuem ou liberem compostos bioativos em feridas se fazem necessários para um tratamento adequado em enfermos. Os biopolímeros alginato e carboximetilcelulose (CMC) tem excelentes características biológicas e físico-químicas desejáveis em curativos, além de possibilitarem a liberação lenta de fármacos, como o anti-inflamatório diclofenaco de sódio. A produção de curativos a partir de blendas poliméricas mantém as características de ambos polímeros e, ainda, pode favorecer a formação de filmes em multicamada, que auxiliam na redução de taxa de liberação de fármacos. Nesse sentido, o objetivo do presente estudo foi avaliar a viabilidade de uso de filmes em mono e bicamada em diferentes proporções de alginato e carboximetilcelulose (CMC) para liberação controlada de diclofenaco de sódio em meio líquido visando sua aplicação como curativos. Os filmes foram produzidos variando-se a proporção de cada polímero pelo método de *casting*, sendo também realizada a confecção de filmes em duas camadas. Os filmes foram, então, caracterizados quanto à sua morfologia, propriedades de barreira ao vapor d'água, mecânicas, térmicas e de absorção de fluidos. Aos filmes, foi incorporado o fármaco diclofenaco, avaliando-se a sua eficiência de incorporação, a sua influência nas características dos filmes e liberação *in vitro* em fluido corpóreo simulado (FCS). Como resultados observou-se filmes homogêneos, flexíveis, com resistência, espessura adequada e capacidade de absorção de líquidos (água e FCS). O filme em bicamada manteve as características do filme em uma camada, melhorando, ainda, a taxa de transmissão de vapor d'água em duas vezes. Os filmes contendo 50 % de cada polímero, em mono e bicamada, foram considerados os mais promissores e utilizados na produção dos filmes contendo diclofenaco. O diclofenaco incorporado se apresentou na forma de cristais, sendo avaliada, sua liberação em FCS: o filme em uma camada apresentou liberação total em 360 min contra 600 min do bicamada, demonstrando o efeito retardante da camada extra inferior sem fármaco (no segundo). A partir da cinética de liberação, os dados foram ajustados em modelos matemáticos para determinar o mecanismo de liberação e coeficiente de difusão. Bons ajustes foram conseguidos e, quanto ao mecanismo de liberação, a difusão fickiana governou a liberação em ambos os filmes. Sendo assim, os filmes produzidos demonstraram-se promissores para aplicação como curativos.

Palavras-chave: Anti-inflamatório. Biopolímeros. Curativo. Difusividade. Fármaco. Feridas.

ABSTRACT

Low cost wound dressings which can act on healing or release bioactive compounds are necessary for an adequate treatment for diseased. The biopolymers alginate and carboxymethyl cellulose (CMC) have excellent biological and physico-chemical characteristics desired in wound dressing, beyond enabling a slow release of drugs such as the anti-inflammatory sodium diclofenac. The wound dressing production using polymeric blends maintain characteristics of both utilized polymers and, yet, can favor the formation of multilayer films, which helps on reducing the rate of drug release. In this context, the aim of the present study was to study the viability of use of mono and bilayer on different alginate and CMC to control release of sodium diclofenac in liquid medium for application as wound dressings. The film with the better properties was, also, made in bilayer using casting. Then, the films were characterized regarding their morphology, water vapor barrier, mechanical, thermal and fluid absorption properties. To the films was incorporated the drug sodium diclofenac and the drug load content, the influences of the presence of the drug in the characteristics and *in vitro* release in a solution of simulated body fluids (SBF) were evaluated. As results, the films were homogenous, flexible, with good resistance, thickness and ability to absorb liquids. The bilayer film maintained the good properties obtained in the monolayer film and, yet, improved the water vapor transmission rate property. The films composed by 50 % of each polymer, in mono and bilayer, were considerate the most promisors and were utilized for the production of the films loaded with the drug. The incorporation of the diclofenac in the films formed microcrystals in the surface of the films. The release kinect data indicate a retarding effect of the low free-drug layer in the bilayer films: the release of the drug delayed 540 min in the monolayer film against 720 min in the other film. The release data was fitted using mathematical models to determine the diffusivity and release mechanism. Good fits were verified and the obtained diffusivity was on the order of magnitude of $10^{-14} \text{ m}^2/\text{s}$, with a lower coefficient in the bilayer film. Fickian diffusion governed both release mechanism. Therefore, the produced films were promising to apply as wound dressings.

Key-words: Anti-inflammatory. Biopolymer. Dressing. Diffusivity. Drug. Wounds.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama da pele humana.....	32
Figura 2: Estrutura molecular do alginato.	45
Figura 3: Modelo "caixa de ovos" para bloco G reticulado com cálcio.	47
Figura 4: Estruturas de CMC (a) e celulose (b).....	49
Figura 5: Esquema dos mecanismos de liberação de fármacos.....	53
Figura 6: Comparação entre sistema de liberação de fármaco tradicional por multidosagem (a) e liberação controlada de fármaco (b), sendo A a administração dos fármacos.....	54
Figura 7: Estrutura química do diclofenaco de sódio.....	56
Figura 8: Fluxograma dos experimentos realizados durante o trabalho.....	63
Figura 9: Etapas de confecção dos filmes em monocamada.	65
Figura 10: Aspecto visual dos filmes com diferentes proporções de alginato e CMC e em bicamada 25A, 50A, 75A e 50A-BC.	74
Figura 11: Termogramas ((■) massa e (—) derivada da massa) dos polímeros em pó alginato (a) e CMC (b).....	83
Figura 12: Termogramas ((■) massa e (—) derivada da massa) dos filmes 25A (a), 50A (b), 75A (c) e 50A-BC (d).....	84
Figura 13: Espectros de FTIR dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC. ...	87
Figura 14: Micrografias das superfícies (esquerda) e seção transversal (direita) dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.....	90
Figura 15: Aspecto visual dos filmes 50A-D e 50A-BC-D.....	92
Figura 16: Comparação da eficiência de incorporação (EI) do diclofenaco nos filmes 50A-D e 50A-BC-D.....	93
Figura 17: Termogramas ((■) massa e (—) derivada da massa) do diclofenaco de sódio (a) e dos filmes 50A-D (b) e 50A-BC-D (c).	98
Figura 18: Espectros de FTIR dos filmes 50A e 50A-BC e dos filmes incorporados com diclofenaco (50A-D e 50A-BC-D).....	100
Figura 19: Micrografias dos filmes com diclofenaco (50A-D e 50A-BC-D): superfície (esquerda) e seção transversal (direita).	101
Figura 20: Cinética de liberação de diclofenaco de sódio dos filmes 50A-D (■) e 50A-BC-D (○).	103
Figura 21: Curvas de liberação dos filmes 50A-D (■) e 50A-BC-D (○) com respectivos ajustes nos modelos (—) e	105
Figura 21: Curvas de liberação dos filmes 50A-D (■) e 50A-BC-D (○) com respectivos ajustes nos modelos (—) e (- -): tempos curtos (A) e série da 2ª lei de Fick (B).	108

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Fisiologia da cicatrização.....	34
Quadro 2: Tipo de ferida e suas características.....	35
Quadro 3: Características desejadas de um curativo moderno.....	37
Quadro 4: Escolha de curativo em relação a ferida.....	38
Quadro 5: Resumo das formas físicas de curativos e seus respectivos principais materiais de confecção.....	40
Quadro 6: Mecanismos de liberação em função de n para filmes.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Trabalhos com liberação controlada de diclofenaco.	57
Tabela 2: Formulações dos filmes estudados em diferentes proporções de alginato e CMC, em bicamada (BC) e com incorporação de diclofenaco de sódio (D)	66
Tabela 3: Espessura dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.....	75
Tabela 4: Propriedades mecânicas de tensão de ruptura (σ), alongamento (ϵ) e módulo de Young (E) dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.	75
Tabela 5: Transmissão de vapor de água (TVA), conteúdo de umidade (U) e ângulo de contato (θ) para os filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.....	78
Tabela 6: Capacidade de absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL) dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.	81
Tabela 7: Eventos termogravimétricos (T_n) dos polímeros alginato e CMC.....	86
Tabela 8: Eventos termogravimétricos (T_n) dos filmes em diferentes proporções de alginato e CMC e do filme em bicamada.	86
Tabela 9: Análise elementar qualitativa (EDS) dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.	88
Tabela 10: Espessura dos filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D..	94
Tabela 11: Propriedades mecânicas de tensão de ruptura (σ), alongamento (A) e módulo de Young (E) dos filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D.....	95
Tabela 12: Transmissão de vapor de água (TVA), conteúdo de umidade (U) e ângulo de contato (θ) para os filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D.	96
Tabela 13: Capacidade de absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL) dos filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D.	97
Tabela 14: Eventos termogravimétricos (T_n) do diclofenaco sal sódio e dos filmes 50A-D e 50A-BC-D.....	99
Tabela 15: Análise elementar qualitativa (EDS) dos filmes 50A-D e 50A-BC-D.....	102
Tabela 17: Ajuste dos modelos de Korsmeyer-Peppas, ordem zero, Higuchi e Peppas-Sahlin da liberação de diclofenaco.....	104
Tabela 17: Ajuste das cinéticas de liberação de diclofenaco para determinação do coeficiente de difusão (D).....	108
Tabela 18: Diclofenaco liberado dos filmes 50A-D e 50A-BC-D por unidade de área no tempo de 6 h.	110

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25A	Filme contendo (m/m): 25 % de alginato e 75 % de CMC
50A	Filme contendo (m/m): 50 % de alginato e 50 % de CMC
75A	Filme contendo (m/m): 75 % de alginato e 25 % de CMC
ATR	Reflexão total atenuada
BC	Bicamada
FU	Capacidade de absorção de fluidos
CMC	Carboximetilcelulose
D	Diclofenaco de sódio
EDS	Análise elementar qualitativa
FCS	Fluido corpóreo simulado
FTIR	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
WL	Perda de massa
TGA	Termogravimetria
T _n	Eventos termogravimétricos
TVA	Taxa de transmissão de vapor de água
U	Conteúdo de umidade
E	Módulo de Young (ou de elasticidade)

LISTA DE SÍMBOLOS

δ	Espessura do filme
θ	Ângulo de contato
σ	Tensão de Ruptura
ε	Alongamento
\bar{C}	Concentração média do soluto no filme no tempo t
C^*	Concentração do soluto na superfície do filme
C_0	Concentração inicial do soluto no filme
\mathcal{D}	Coefficiente de difusão
k_0	Constante cinética de ordem zero
k_d	Constante da contribuição difusiva
k_H	Constante cinética de Higuchi.
k_{KP}	Constante cinética de Korsmeyer-Peppas.
k_r	Constante da contribuição de relaxamento
j	Fluxo mássico da substância que se difunde
m	Expoente de difusão
M_t	Massa liberada de soluto em dado tempo t
M_∞	Massa de soluto que seria transferida em tempo infinito
n	Exponente do mecanismo de liberação
t	Tempo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	27
1.1 OBJETIVO GERAL.....	29
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	31
2.3 PELE, FERIDA E CICATRIZAÇÃO	31
2.4 CURATIVOS	35
2.4.1 Formas físicas dos curativos	38
2.4.1.1 Curativos em multicamada.....	42
2.5 BIOPOLÍMEROS UTILIZADOS NA CONFECCÃO DE CURATIVOS.....	43
2.5.1 Alginato	44
2.5.2 Carboximetilcelulose (CMC).....	48
2.5.3 Blendas de alginato e CMC	50
2.6 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS.....	52
2.6.1 Diclofenaco.....	55
2.7 MODELOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS EM MATRIZES POLIMÉRICAS	58
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	63
3.1 MATERIAL	63
3.2 ESTUDO DA PROPORÇÃO DE ALGINATO E CMC NOS FILMES.....	64
3.3 CONFECCÃO DE FILMES TIPO BICAMADA.....	65
3.4 INCORPORAÇÃO DO DICLOFENACO de SÓDIO NOS FILMES E EFICIÊNCIA DE INCORPORAÇÃO	66
3.5 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO	67
3.5.1 Simulação da liberação de diclofenaco em FCS	68
3.5.2 Quantificação da dosagem de diclofenaco liberado.....	68
3.6 CARACTERIZAÇÃO.....	68
3.6.1 Aspecto visual	68
3.6.2 Espessura (δ).....	68
3.6.3 Conteúdo de umidade (U).....	69
3.6.4 Propriedades mecânicas.....	69
3.6.5 Ângulo de contato (θ)	69
3.6.6 Taxa de transmissão de vapor de água (TVA).....	70
3.6.7 Absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL).....	70
3.6.8 Análise termogravimétrica (TGA).....	71
3.6.9 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier por reflexão total atenuada (FTIR-ATR).....	71

3.6.10 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise elementar qualitativa (EDS).....	71
3.6.11 Análise estatística	72
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	73
4.1 FILMES COM DIFERENTES PROPORÇÕES DE ALGINATO E CMC E EM BICAMADA	73
4.1.1 Espessura (δ) e propriedades mecânicas.....	74
4.1.2 Taxa de transmissão de vapor de água (TVA), conteúdo de umidade (U) e ângulo de contato da água (θ).	78
4.1.3 Absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL).....	81
4.1.4 Termogravimetria (TGA).....	83
4.1.5 FTIR-ATR	87
4.1.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise elementar qualitativa (EDS).....	88
4.1.7 Considerações parciais quanto às proporções de cada polímero e o filme bicamada	91
4.2 FILMES INCORPORADOS COM DICLOFENACO	92
4.2.1 Caracterização.....	92
4.2.1.1 Eficiência de incorporação de diclofenaco nos filmes..	93
4.2.1.2 Espessura e propriedades mecânicas	94
4.2.1.3 Taxa de transmissão de vapor de água (TVA), conteúdo de umidade (U) e ângulo de contato da água (θ).	96
4.2.1.4 Absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL).....	97
4.2.1.5 Termogravimetria (TGA)	98
4.2.1.6 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier de reflexão total atenuada (FTIR-ATR)	100
4.2.1.7 Micrografia e análise elementar qualitativa (EDS).....	101
4.2.2 Cinética de liberação de diclofenaco em FCS e ajuste dos dados em modelos matemáticos	102
4.2.2.1 Determinação da dosagem de diclofenaco liberado....	109
4.2.3 Considerações parciais quanto à incorporação de diclofenaco nos filmes e sua liberação	110
5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES.....	113
5.1 CONCLUSÕES.....	113
5.2 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	114
REFERÊNCIAS.....	115
APÊNDICES.....	137

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que anualmente 35,2 milhões de casos de significativa perda de pele ocorram nos Estados Unidos, os quais, em sua maioria, necessitam de intervenção médica. Ainda, 5 milhões desses casos tornam-se feridas crônicas. O tratamento de todos os tipos de feridas custa, anualmente, 8 bilhões de dólares ao governo americano, sendo que esse valor deve aumentar significativamente com avanço da idade populacional (ALBANNA, 2016). Embora haja escassez nos registros, no Brasil há um grande número de pacientes que sofrem por causa de lesões na pele decorrentes de traumas, queimaduras ou doenças, como úlceras e diabetes, constituindo um sério problema de saúde pública. A aplicação de curativo é o procedimento mais realizado por profissionais de enfermagem em unidades básicas de saúde, estando diretamente relacionado com os custos de tratamento de lesões (SANTOS et al., 2014).

Os elevados custos na compra de materiais modernos (geralmente importados) e na decorrência de diferentes doenças influenciadoras no processo de reparação tecidual acarretam, ainda, em uma carência no tratamento de feridas. Consequências sociais devido ao desenvolvimento de sequelas com perdas de membros e funções (MANDELBAUM et al., 2003) e prolongamento do tempo de internação hospitalar são alguns exemplos de problemas relacionados ao ineficaz tratamento de feridas. Dados do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) de 2015 indicaram que 5 milhões de brasileiros convivem com feridas crônicas: sendo a 10ª maior causa de afastamento do emprego no Brasil, com mais de 200 mil trabalhadores afastados temporária ou permanentemente.

É sabido que, na decorrência de um ferimento, o tratamento deve ser realizado de forma mais rápida e eficaz possível a fim de evitar possíveis infecções ou agravamentos (SHAKESPEARE, 2001). Entretanto, as unidades de saúde mais comuns apenas dispõem de itens básicos para o tratamento. Isso impossibilita a realização de um procedimento adequado, que diminuiria o sofrimento e melhoraria a estabilização dos quadros dos pacientes (SANTOS et al., 2014). Desse modo, o estudo de novos métodos que auxiliem no processo de cura das lesões de pele, como curativos que atuem ativamente na cicatrização, que possibilitem liberação de fármacos e/ou necessitem menor quantidade de trocas, se faz necessário.

Nesse aspecto, os biopolímeros são uma classe de materiais com excelente potencial para produção de curativos devido às suas

capacidades bioativas e de biodegradação, entre outras. Entre esses polímeros, há destaque para o alginato, um polissacarídeo extraído de algas marinhas marrons. Esse polímero é biocompatível, inerte, apresenta boas propriedades mucoadesivas, de barreira e mecânicas, todas desejáveis aos curativos. Além disso, pode ser modificado por meio de processo de reticulação com íons divalentes, sobretudo o cálcio (FLORCZYK et al., 2011; SUN; TAN, 2013). Entretanto materiais constituídos de alginato têm problemas relacionados à absorção de fluidos e baixa flexibilidade, limitando sua aplicação (BIERHALZ et al., 2014). Outro polissacarídeo utilizado para produção de curativos é o derivado de celulose carboximetilcelulose (CMC). Com boa elasticidade e conhecido por ser bom absorvente de fluidos (JIN et al., 2016b), materiais à base desse polímero tem ganhado destaque em pesquisas. Com características que complementam umas às outras, a produção de curativos a partir de alginato e CMC por meio de uma blenda polimérica pode ser uma forma simples de produzir novos materiais para aplicação como curativos.

Curativos que possibilitem a liberação lenta e controlada de fármacos são desejados, pois possibilitam que sua atividade seja mantida na concentração ideal, atuando mais eficientemente na ferida, além de diminuir sua frequência de trocas. Nesse sentido, a matriz polimérica irregular de uma blenda tende a não formar espaços preferenciais de passagem, diminuindo a velocidade de liberação (YUDANOVA; RESHETOV, 2006). Outro método que vem sendo estudado para liberar mais lentamente compostos ativos é com uso de blendas em duas ou mais camadas, formando barreiras de migração (THU; ZULFAKAR; NG, 2012; NG; TAN, 2015). Entretanto, poucos estudos são encontrados na literatura, principalmente devido à dificuldade de produzir esses materiais que, geralmente, apresentam separação das camadas formadas.

Diversas moléculas podem ser incorporadas às membranas poliméricas para formação de curativos ativos. Há destaque para os anti-inflamatórios, pois esses atuam diretamente no processo de cicatrização. O diclofenaco de sódio é o anti-inflamatório não-esteróide mais comercializado no mercado mundial (LONAPPAN et al., 2016) e amplamente utilizado como modelo em estudos de liberação controlada. A eficiência dos filmes contendo fármacos está diretamente relacionada à sua taxa de liberação para o local da lesão. Testes de liberação *in vitro* em meio simulantes são muito importantes, pois são maneiras, de pouco custo, que podem avaliar como será o perfil de liberação no produto final. Ainda, a partir desses testes, é possível, com uso de modelagem e simulação, avaliar mecanismos e perfis de liberação do fármaco.

Pesquisas na produção de materiais a partir de blendas de alginato e CMC já foram realizadas (QIN, 2006; BEELE et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2011; YADAV; RHEE; PARK, 2014; HAN; YU; WANG, 2017). Entretanto, nenhum estudo avaliou diferentes proporções desses polímeros quanto às características de curativos e com incorporação de diclofenaco. Também não há relatos sobre produção da blenda desses polímeros em filmes em bicamada. Assim, no presente trabalho é apresentado o estudo detalhado das propriedades de blendas de alginato e CMC confeccionadas em diferentes proporções poliméricas. Serão avaliadas, também, a formação de filmes em bicamada e contendo o anti-inflamatório diclofenaco de sódio, além de suas características difusivas em meio líquido quanto à potencialidade dessas matrizes em carrear agentes ativos.

1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desse estudo foi avaliar a viabilidade de uso de filmes em mono e bicamada em diferentes proporções de alginato e carboximetilcelulose (CMC) para liberação controlada de diclofenaco de sódio em meio líquido visando sua aplicação como curativos.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos foram:

- a) Produzir os filmes tipo monocamada por *casting* com as blendas de três diferentes proporções de alginato e CMC;
- b) Caracterizar os filmes quanto às propriedades mecânicas, morfológicas, de barreira, térmicas e de absorção de fluidos;
- c) Produzir e caracterizar o filme tipo bicamada pelo método de *casting*;
- d) Avaliar a incorporação do fármaco diclofenaco de sódio nos filmes mono e bicamada;
- e) Avaliar a liberação de diclofenaco de sódio dos filmes mono e bicamada em contato com o meio líquido fluido corpóreo simulado (FCS);
- f) Simular os perfis de liberação da droga com diferentes modelos matemáticos para avaliar o mecanismo de liberação do fármaco.
- g) Determinar os coeficientes de difusão do diclofenaco no filme em FCS;

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Neste capítulo é apresentado o levantamento bibliográfico para contextualizar os aspectos relevantes do presente trabalho. Nesse sentido, é abordada a problemática das feridas, do processo de cicatrização natural da pele e da necessidade de intervenções médicas e farmacêuticas para acelerar a cura de um tecido lesionado. É discorrido sobre os diferentes tipos de curativos e suas características, havendo maior ênfase no uso de curativos em multicamada. Quanto aos materiais de produção, os biopolímeros são abordados, principalmente àqueles mais utilizados, como alginato e derivados de celulose (como a CMC). E também é ressaltada a liberação controlada de fármacos para aplicações biomédicas, principalmente em curativos. Como fármaco de estudo, o diclofenaco de sódio é apresentado quanto as suas características e trabalhos que já o aplicaram em diferentes materiais. Por fim, visando entendimento do processo de transferência de massa, são avaliados os principais modelos matemáticos encontrados na literatura de liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas.

2.3 PELE, FERIDA E CICATRIZAÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano: sua área, em adultos, varia entre 1,6 a 1,8 m² e corresponde a 16 % do peso corporal. A espessura da pele varia com a região do corpo, sendo maior nas palmas das mãos e nas plantas dos pés. Esse órgão é metabolicamente ativo com várias funções de proteção e manutenção da homeostase, atuando como barreira à agentes químicos ou físicos e prevenindo a perda de fluidos corporais. Também tem papel na síntese de vitamina D (ALBANNA et al., 2016).

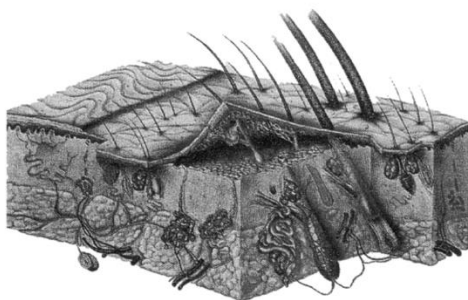
Para desempenhar sua finalidade, esse órgão apresenta características como resistência hídrica, flexibilidade e de autorregeneração, que são alcançados devido à sua estrutura e componentes. Em sua estrutura, a pele é composta por três camadas: epiderme, derme e hipoderme.

A epiderme é a camada mais externa da pele, sendo mais propensa à ocorrência de lesões. Por consequência, suas células apresentam maior taxa de renovação quando comparadas as outras camadas desse órgão. Essa camada de espessura entre 0,1 a 0,2 mm é composta por queratinócitos (parte majoritária) e melanócitos, além de células de Lagerhan e de Merkel (HIRAO, 2017). Os queratinócitos têm importante

papel estrutural para pele. Além disso, são fundamentais na resposta imunológica, sendo capazes de secretar interleucinas, fatores de estímulo, de necrose e de crescimento. Os melanócitos estão relacionados à proteção contra raios ultravioleta. Já as células de Langerhan funcionam como células apresentadoras de antígenos dendríticos (glóbulos brancos), sendo associadas à defesa celular. Em menores concentrações, as células Merkel não são completamente entendidas quanto sua origem e função, mas estudos apontaram sua relação ao sentido do toque (BARBIERI; WANAT; SEYKORA, 2014).

A matriz celular da derme é composta por colágeno, responsável por dar força e resiliência à pele, elastina, correlacionada com flexibilidade, e mucopolissacarídeos que providenciam circulação, nutrição e sensação cutânea (HIRAO, 2017). As matrizes extrafibrilares presentes na derme auxiliam no movimento fluídico, molecular e de células inflamatórias, além de dar resistência à compressão (ALBANNA et al., 2016). A renovação de células nessa camada é muito mais lenta que da epiderme (dura meses contra semanas da epiderme). A camada mais interna, hipoderme (também conhecida como tecido subcutâneo), contém glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e folículos capilares. Essa camada tem como função dar suporte mecânico, isolamento, termorregulação e servir como armazenamento de energia (BARBIERI; WANAT; SEYKORA, 2014). Na Figura 1 é apresentado o diagrama da seção da pele.

Figura 1: Diagrama da pele humana.



Fonte: Montagna (1964 apud TABOR; BLAIR, 2009).

Pela sua localização e tamanho, a pele está predisposta a sofrer danos ambientais que podem vulnerabilizar o organismo (GURTNER et al., 2008). Uma ferida é caracterizada por qualquer tipo de lesão que cause

danos anatômicos e funcionais aos tecidos da pele, podendo ser originada por agentes físicos, químicos, condições fisiológicas e presença de certos fármacos. As feridas podem ser classificadas pela sua causa, extensão, tempo, tipo de cicatrização, contaminação, etc. (LAZARUS, 1994). Quanto ao número de camadas e área da pele afetada, as feridas podem ser classificadas como: superficiais, quando afetam apenas a epiderme; parcialmente profundas, afetando a epiderme e outras camadas, como vasos sanguíneos, glândulas sudoríparas e folículos capilares; ou profundas, quando afetam tecidos internos e outros órgãos (SHAKESPEARE, 2001; BOATENG; CATANZANO, 2015).

A pele apresenta um processo sistêmico fisiológico, químico e biológico relacionado ao crescimento e regeneração de tecidos. Uma série de fases independentes e sobrepostas, desde o nível celular ao matricial, são realizadas para restabelecer a integridade e substituir o tecido afetado (SHAKESPEARE, 2001). A cicatrização pode ser dividida em quatro fases: homeostase, inflamatória, proliferativa e de remodelação (MANDELBAUM et al., 2003; BALBINO; PEREIRA; CURTI, 2005; GURTNER et al., 2008).

O primeiro estágio da cicatrização tem como função alcançar a homeostase (regulação do ambiente) e formação de uma matriz celular provisória. Em ferimentos abertos, sangramentos ocorrem nessa fase. A migração de macrófagos e infiltração de neutrófilos e, mais lentamente, de linfócitos sinalizam o início da segunda fase. Os macrófagos produzem fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas, moléculas importantes na cicatrização (MAGEE et al., 2016). O movimento vascular serve para obstruir os vasos lesados e depositar plaquetas, além de evitar a perda excessiva de sangue e de outros fluidos. Após sinalizações, a função dessas plaquetas é liberar fatores de crescimento para orientação da migração celular (neutrófilos, monócitos e fibroblastos), que, por sua vez, eliminam micro-organismos e fragmentos teciduais sem função, além de sintetizar mediadores, proteínas e enzimas (BALBINO; PEREIRA; CURTI, 2005; CAMPOS et al., 2005).

A terceira fase da cicatrização é caracterizada pela formação de fibroblastos, vasos sanguíneos, substâncias fibroblásticas e macrófagos. Os queratinócitos, presentes na derme, se proliferam e amadurecem, restaurando a barreira do epitélio. Nessa fase também acontece a ampliação, separação e migração celular da epiderme e síntese de colágeno. Microblastos, oriundos dos fibroblastos, então unem os tecidos abertos, formando uma cicatriz, que tem menor resistência que a pele, e

não apresenta vasos neocapilares para irrigar a região, tendo, então, um aspecto esbranquiçado (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Na quarta fase o colágeno é remodelado em uma estrutura mais organizada para aumentar a força de tração da pele. Ocorre também secreção de proteinases que auxiliam nessa remodelação (MAGEE et al., 2016). A cicatrização tem sucesso quando há maior síntese da nova matriz que degradação do tecido antigo (CAMPOS et al., 2005). No Quadro 1 é apresentado a duração de cada fase da cicatrização.

Quadro 1: Fisiologia da cicatrização.

Fase	Duração (após ferimento)
Homeostase	Poucas horas após lesão
Inflamatória	1 a 5 dias
Proliferativa	4 a 21 dias
Remodelação	21 dias até 1 ano

Fonte: Magee et al. (2016).

Os ferimentos podem ser classificados como agudos ou crônicos. Os ferimentos agudos são desencadeados por procedimentos cirúrgicos ou traumas como contusões, queimaduras, escoriações, mordidas ou pancadas. Após quatro semanas, se um ferimento não apresentar nenhum sinal de melhora ele se torna crônico. Doenças como úlceras ou diabetes causam ferimentos crônicos na pele. Além disso, outros fatores também podem contribuir para surgimento de ferimentos crônicos, como, por exemplo, uso de tabaco, insuficiência de minerais e vitaminas e abuso de drogas anti-inflamatórias não-esteroides (BOATENG et al., 2008). A aparência do tecido da pele lesionado também é útil para classificar um ferimento. No Quadro 2 são apresentadas as principais características de cada tipo de ferida.

Dependendo da extensão, local, tipo e tempo do ferimento, a cicatrização precisa ser auxiliada para, efetivamente, uma ferida ser curada. Alguns fatores são cruciais no encarecimento do tratamento de uma ferida em um paciente, como, por exemplo, o tipo de curativo utilizado, a necessidade de atendimento de um profissional da saúde, os possíveis deslocamentos desse paciente, e demais materiais utilizados para esse tratamento, como luvas, agulhas, etc. Contudo, a necessidade de trocas de curativos, que além de causar desconfortos e dores aos pacientes, é o que mais encarece o tratamento de ferimentos

(LINDHOLM; BERGSTEN; BERGLUND, 1999; BOATENG et al., 2008; BOATENG; CATANZANO, 2015).

Quadro 2: Tipo de ferida e suas características.

Tecido	Descrição
Necrótico	Ferimento de coloração preta de aspecto desvitalizado, seco e com células mortas
Esfacelado	Ferimentos cobertos por uma camada de tecido amarelado/acinzentado.
De granulação	Ferimento de coloração rósea ou avermelhada em estado vascular com aparência de um paralelepípedo.
De epiteliação	Ocorre no estágio final da cicatrização. Caracterizado por um tecido membranoso contendo poucas substâncias intracelulares.
Infecionado	Tecido com presença de micro-organismos (bactérias, fungos e/ou leveduras).

Fonte: Adaptado de Abdelrahman e Newton (2011).

2.4 CURATIVOS

Diversos tipos de materiais já foram utilizados para auxiliar o processo de cicatrização natural da pele como ervas, gordura animal e mel, por exemplo (KUDI et al., 1999). Desde os tempos egípcios até, aproximadamente, a década de 1940 o tratamento de feridas era feito apenas com uso de gases ou desses materiais para cobrir os locais lesionados. Todavia, outros materiais se tornaram necessários pela necessidade de uso instrumentos limpos e assépticos para reduzir possíveis problemas oriundos durante a cicatrização. Nas três décadas subsequentes houve avanços, como no desenvolvimento do curativo francês Tulle Gras (1950) e com a teoria da necessidade de um ambiente úmido para melhorar a cicatrização (HARDING; QUEEN, 2017).

Winter (1962) realizou o primeiro estudo relacionados à produção e avaliação de curativos em forma de filmes (polietileno). O autor comparou a cicatrização de pele de porcos com e sem uso de curativos, obtendo, como resultados, que a cicatrização foi duas vezes mais rápida na ferida não exposta ao ar. Na década de 1980, os primeiros curativos hidrocolóides com antimicrobianos foram introduzidos no mercado. Já em 1995, surgiram os curativos biotecnológicos. Entretanto, apenas no

século XXI avanços com estudo de desenvolvimento de curativos ativos foram realizados juntamente com novas metodologias para diagnóstico de feridas. Mesmo assim, mais avanços ainda se fazem necessários, principalmente em relação ao custo da produção desses materiais (HARDING; QUEEN, 2017).

A diferenciação entre os tipos de feridas impulsionou os estudos e produção de curativo para que esses pudessem atuar mais eficientemente em diferentes ferimentos (KOWALEWSKI et al., 2015). Fatores como tempo de cura, custos de enfermagem, frequência de troca de curativos, uso de antibióticos e analgésicos devem ser considerados na escolha de um produto como curativo (VOWDEN; VOWDEN, 2014).

Os curativos denominados primários são aqueles que estão em contato direto com a pele, enquanto os secundários cobrem os curativos primários. Segundo Lazarus (1994), os curativos também podem ser classificados em tradicionais ou modernos. Os curativos tradicionais são feitos de algodão, gazes ou bandagens naturais ou sintéticas e são facilmente encontrados no mercado. Sua função, no tratamento das feridas, é atuar como absorventes de exsudatos e impedir contato físico e contaminação de agentes externos. Porém, esse tipo de curativo apresenta problemas relacionados à sua retirada e necessidade de trocas, que causam dores e desconforto, além da não manutenção de condições desejadas na cicatrização, como alta umidade e ventilação. Estudos também demonstraram que os curativos de gaze não são ideais aos pacientes, aos clínicos e ao sistema de saúde (BOATENG et al., 2008; WODASH, 2012). Em casos de lesões mais graves, como queimaduras e ferimentos crônicos, esse tipo de curativo já vem sendo substituído por outros mais adequados para o tratamento desses tipos de lesões (REZVANIAN; MOHD AMIN; NG, 2016).

Formulações tópicas (pomadas, cremes, etc.) podem ser aplicadas em curativos para auxiliar a cicatrização. Entretanto, essas formulações apresentam alta absorção pelo corpo e rápida perda das características reológicas (BOATENG; CATANZANO, 2015). Dessa maneira, o baixo tempo de residência na área das lesões é inferior ao necessário (MARTIN, 2006 apud BOATENG, 2008).

Para suprir a necessidade dos curativos tradicionais, curativos modernos são desenvolvidos com propriedades biológicas ou com capacidade de incorporação de moléculas bioativas (YUDANOVA; RESHETOV, 2006). Um curativo que necessite menores frequências de trocas tem benefícios devido à diminuição da quantidade de material a ser gasto, menor custo relacionado com profissionais da saúde, sendo que

esses podem ser realocados para outros setores, menor possibilidade de infecção da ferida, pelo menor contato dela com o exterior, e redução dos traumas causados com retirada e colocação dos curativos (BOATENG et al., 2008; DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015).

Uma resposta ao surgimento das feridas são os exsudatos. Entretanto o excesso deles deve ser absorvido por curativos para prevenir problemas decorrentes, como edemas, insuficiência linfática e venosa e redução da mobilidade. O exsudato é formado por sangue sem as células vermelhas e plaquetas. Sua função é manter a umidade, irrigar continuamente as feridas, suprir nutrientes e favorecer a migração e mitose das células epiteliais (GRAY; WHITE, 2004 apud BOATENG et al., 2008). Ainda, análises dos exsudatos podem ser úteis em diagnósticos e tratamentos de feridas (WIDGEROW et al., 2015).

Algumas características são ideais para os curativos modernos, entretanto nem todas essas funções podem ser alcançadas com um único material ou curativo, assim são utilizadas combinações de materiais para suprir a maioria delas. No Quadro 3 são apresentadas as principais características desejadas à um curativo moderno.

Quadro 3: Características desejadas de um curativo moderno.

Característica	
•	Promover e manter um ambiente úmido na ferida;
•	Absorver excesso de exsudatos;
•	Aumentar a migração epitelial;
•	Promover a angiogênese (síntese de vasos sanguíneos);
•	Auxiliar na síntese de tecidos conectivos;
•	Remover tecidos mortos (desbridamento autolítico);
•	Permitir troca gasosa entre a ferida e o ambiente;
•	Manter a temperatura;
•	Proteger contra infecções;
•	Ter aderência não excessiva a fim de facilitar sua remoção;
•	Ser não-tóxico, não-alérgico e estéril;
•	Possibilitar a liberação de compostos bioativos.

Fonte: Adaptado de Boateng et al. (2008) e de Dhivya, Padma e Santhini (2015).

2.4.1 Formas físicas dos curativos

Os curativos modernos podem ser encontrados de diferentes formas físicas, sendo essas classificações interessantes para melhor escolha do curativo em relação ao tipo de ferida. As formas mais comuns de encontrar os curativos são como hidrocolóides, hidrogéis, espumas e filmes. Vale ressaltar que muitos curativos se encaixam em vários critérios, sendo essa uma das dificuldades de distinção prática deles (VAN RIJSWIJK, 2006). Por exemplo, termos como filmes hidrogéis ou filmes hidrocolóides são facilmente encontrados na literatura (THU; ZULFAKAR; NG, 2012; SILVA et al., 2016). A escolha do curativo depende de vários fatores. Como pode-se observar no Quadro 4, dependendo da característica do tecido diferentes tipos de curativos podem ser indicados.

Quadro 4: Escolha de curativo em relação a ferida.

Tecido	Exsudato	Curativo primário	Curativo secundário
Necrótico	Ausente (seco)	Hidrogel	Filme
Esfacelo	Seco / baixo	Hidrogel	Filme
Esfacelo	Moderado / alto	Hidrocoloide ou espuma	Filme ou bandagem
De granulação	Seco / baixo	Hidrogel ou filme	
De granulação	Moderado / alto	Hidrocoloide ou espuma	
De epiteliação	Baixo	Hidrocoloide ou filme	
Infectado	Baixo / alto	Com antimicrobiano	

Fonte: Davis e McIister (2016).

Apesar das características gerais que os curativos devem ter, os diferentes tecidos durante a cicatrização necessitam distintos objetivos de tratamento. Em um tecido necrótico o curativo deve facilitar a remoção de tecido desvitalizado. Tecidos esfacelados devem ter suas possíveis infecções diminuídas e preparados para cicatrização e desbridamento autolítico. Já os tecidos granulados devem ser mantidos úmidos, quentes e como mínimas perturbações. Por fim, curativos em tecidos de epiteliação devem permitir a completa cicatrização de uma ferida e

também devem permitir a migração de células pelas bordas das feridas até seu centro. Obviamente, tecidos infectados devem ser tratados com antimicrobianos incorporados nos curativos ou na forma de solução tópica (ABDELRAHMAN; NEWTON, 2011).

As diferentes formas físicas dos curativos, os materiais mais utilizados para suas confecções, suas características, vantagens, desvantagens e aplicações estão resumidas no Quadro 5.

Quadro 5: Resumo das formas físicas de curativos e seus respectivos principais materiais de confecção.

Curativo	Material	Característica
Hidrocoloide	Geralmente em duas camadas: Uma externa (poliuretano); Uma interna (pectina, gelatina ou CMC)	Folhas ou filmes semi-permeáveis que formam um gel (em contato com exsudatos). Curativos modernos mais encontrados. Vantagens: bom controle da temperatura, resistências antimicrobiana e mecânica (camada externa), promoção da angiogênese, da produção de tecido granuloso e de colágeno, desbridamento autolítico (camada interna) e apresentam boa aderência, tanto em feridas secas quanto úmidas. Desvantagens: baixa permeabilidade à gases e ao vapor de água e apenas absorção de pouco à moderadas quantidades de exsudatos. Devem ser evitados em feridas infectadas e não são recomendados para úlceras diabéticas
Hidrogel	Poli(metacrilato), polivinilpirrolidona, quitosana ou silicone	Matrizes poliméricas insolúveis (géis amorfos, impregnados em gaze ou folhas) com alta concentração de água ou glicerina, natureza macia e porosidade (semelhantes a pele). Vantagens: capacidade de manter a umidade em feridas, facilidade de remoção da pele pela baixa aderência e boa carreação de substâncias ativas. Desvantagens: baixa barreira contra micro-organismos e alta permeabilidade de vapor de água e gases, limitada capacidade de absorver exsudatos devido à sua alta concentração de água (70-90 %) e fracas propriedades mecânicas. São ideais para feridas com pouco à moderado exsudato. Esse tipo de curativo é utilizado em úlceras, queimaduras, cortes profundos ou com tecido necrótico ou esfacelado. Devem ser evitados em tecido gangrenoso. Normalmente necessitam de um curativo secundário.

Quadro 5: Resumo das formas físicas de curativos e seus respectivos principais materiais de confecção (continuação).

Espuma	Poliuretano ou silicone	<p>Espumas oclusivas que podem apresentar bordas adesivas.</p> <p>Vantagens: isolamento térmico, boa transmissão de vapor de água e oxigênio e alta capacidade de absorção de exsudatos (essa sua maior característica).</p> <p>Desvantagens: alta aderência, dificuldade de monitoramento da ferida devido à sua opacidade, trocas frequentes e necessidade de exsudatos para tratamento. São utilizados em queimaduras, feridas crônicas, cortes profundos e úlceras, porém não devem ser utilizados em feridas secas ou de pequena profundidade. Devem ser utilizados como curativos secundários com, por exemplo, alginato ou hidrogéis, além de uma camada adesiva.</p>
Filme	<p>Mais antigamente: Nylon e adesivos de polietileno.</p> <p>Modernos: quitosana, quitina, CMC, fibra de lã, fibroína de seda, alginato, e poliuretano</p>	<p>Finas camadas poliméricas aplicadas sobre feridas, sendo utilizados tanto como curativos primários quanto secundários.</p> <p>Vantagens: fina espessura e baixa opacidade (facilidade no monitoramento das feridas), permitem desbridamento autolítico, criam um ambiente úmido em feridas granulosas e alta flexibilidade (uso em diferentes regiões do corpo, como joelhos e cotovelos).</p> <p>Desvantagens: sua pequena espessura não é propícia para uso em feridas profundas, menor taxa de liberação de componentes e baixíssimas taxas de permeabilidade ao vapor de água ou gases.</p> <p>Esse tipo de curativo normalmente necessita de um material adesivo para fixação na pele.</p>

Fonte: Diversos autores (JONES; GREY; HARDING, 2006; BOATENG et al., 2008; POTT et al., 2014; VOWDEN; VOWDEN, 2014; DHIVYA; PADMA; SANTHINI, 2015; DAVIS; MCLISTER, 2016; KAMOUN; KENAWY; CHEN, 2017).

2.4.1.1 Curativos em multicamada

Fisicamente os curativos também podem ser produzidos em duas ou mais camadas. Esse tipo de forma pode ser encontrado em hidrocolóides, hidrogéis (VOWDEN; VOWDEN, 2014) mas, principalmente, em filmes. A produção de filmes em multicamada é muito útil para liberação controlada de fármacos devido às barreiras físicas formadas pelas cadeias poliméricas de cada camada que retardam a difusão dos fármacos através do curativo. Também são utilizados para obter características diferenciadas de cada polímero utilizado. A arquitetura em camadas permite adequado controle das propriedades mecânicas e biológicas (TRINCA et al., 2017). Geralmente, a camada superior é mais densa e controla a umidade, protege fisicamente e evita contaminação, enquanto a inferior é mais fina para absorver exsudatos, ter certa adesividade e acomodar o novo tecido formado, além de participar ativamente da cicatrização (MARTINEAU; SHEK, 2006; WANG et al., 2017).

Filmes em bicamada tem ganhado bastante atenção para uso alimentar ou de bioengenharia, mas pouca atenção tem sido dada a aplicação como curativo (THU; ZULFAKAR; NG, 2012). A maioria dos curativos são encontrados em uma única camada (WANG et al., 2017). Em 1980, Yanna e colaboradores desenvolveram um dos primeiros curativos em bicamada. Esse curativo consistia de uma membrana de silicone adicionada a uma camada de colágeno e ácido condroitinossulfúrico. Também houveram estudos relacionados a produção sintética de pele em bicamada (ULUBAYRAM et al., 2001).

Alguns estudos já foram realizados para avaliar curativos em bicamada: tanto com ambas as camadas de polímeros naturais quanto de polímeros sintéticos ou mistura desses (MI et al., 2002; SRIPRIYA; KUMAR; SEHGAL, 2004). Curativos em bicamada são promissores pois possibilitam utilizar vantagens de diferentes polímeros em um único material (ZILBERMAN et al., 2015).

Martineau e Shek (2006) produziram um curativo do tipo hidrogel em bicamada que obteve bons resultados quanto a promoção da cicatrização e de efeito de diminuição de temperatura em queimaduras. O efeito de hipotermia causado por outros curativos não foi visualizado. Outro estudo (THU; ZULFAKAR; NG, 2012) demonstrou que filmes bicamada melhoraram propriedades físicas, de transporte e mecânicas quando comparados à filmes monocomponentes. Nesse mesmo estudo, testes *in vitro* demonstraram que o uso de bicamada promoveu uma

liberação mais lenta de compostos enquanto acelerou a cicatrização, esse último em ensaios *in vivo* com ratos. A melhoria do curativo com a utilização de mais camadas também foi observada em outros trabalhos, como de Levy, Frank e Gefen (2015) que observaram um maior efeito protetor do material em multicamada em relação ao monocamada. Trinca et al. (2017) produziram *scaffolds* em dupla camada com junção de polímeros sintéticos e naturais (quitosana, óxido de polietileno, acetato de celulose e polipropilactona) que podem ser utilizados como curativos.

2.5 BIOPOLÍMEROS UTILIZADOS NA CONFECÇÃO DE CURATIVOS

Os polímeros são o tipo de material mais utilizado na produção de curativos modernos, sendo aplicados para reparar e regenerar lesões, desde que apresentem biocompatibilidade e propriedades mecânicas desejadas, como alta elasticidade, resistência mecânica e térmica (YUDANOVA; RESHETOV, 2006). Para isso, podem ser aplicados tanto polímeros sintéticos quanto naturais. Como polímeros sintéticos já aplicados têm-se, por exemplo, poli(etileno glicol), poli(álcool vinílico), poli(ácido láctico-co-glicólico) e poliuretano. Entre os polímeros naturais: alginato, CMC, ácido hialurônico, colágeno e quitosana (KIM et al., 2008).

Polímeros sintéticos não hidrofóbicos contribuem na cicatrização devido à capacidade de absorção de umidade e transmissão de vapor, que auxilia na manutenção do ambiente úmido sem produção excessiva de exsudatos. Além disso, geralmente são adesivos, apresentando maior tempo de residência, e têm propriedades mecânicas superiores aos naturais. Entretanto, não apresentam características biológicas desejadas. Para garantir ambas propriedades, muitas vezes polímeros sintéticos são misturados com polímeros naturais visando produção de novos materiais (BOATENG; CATANZANO, 2015).

Os polímeros naturais tendem a possuir cadeias proteicas ou polissacarídicas. A vantagem de uso desse tipo de polímero se deve à similaridade e compatibilidade com o ambiente da ferida e da matriz extracelular da pele. Entretanto, quando comparados aos polímeros sintéticos, tendem a apresentar maior heterogeneidade e variação de composição quanto à sua origem. Outra limitação de seu uso inclui a variabilidade da estabilidade e das propriedades mecânicas (DAVIS; MCLISTER, 2016).

Diversos biopolímeros tem sido utilizados como matéria-prima para confecção de membranas visando o tratamento de lesões de pele. Dentre os mais pesquisados, destacam-se o colágeno, a gelatina, (MOGOŞANU; GRUMEZESCU, 2014; MICHALSKA-SIONKOWSKA; WALCZAK; SIONKOWSKA, 2017), a quitosana (JAYAKUMAR et al., 2011; CROISIER; JÉRÔME, 2013), o ácido hialurônico (HANCI; ALTUN, 2015) e a pectina (MISHRA; BANTHIA; MAJEED, 2012; MUNARIN; TANZI; PETRINI, 2012).

O alginato e derivados de celulose, como a CMC, têm sido explorados para diversas aplicações biomédicas. Neste estudo, a associação desses biopolímeros para formação de blendas com características diferenciadas em termos de atributos físico-químicos e capacidade de liberação foi avaliada. Desta forma, os principais aspectos relacionados a esses materiais são abordados de forma detalhada nos próximos subitens.

2.5.1 Alginato

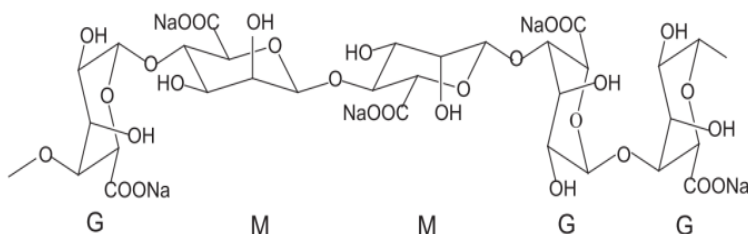
O alginato (ou ácido algínico) é um polissacarídeo de grande relevância na área de biomateriais e na produção de curativos. O alginato pode ser produzido, basicamente, por duas formas: síntese por bactérias ou extração de algas marinhas marrons, sendo essa última comercialmente disponível em larga escala. As biomassas das algas marrons mais utilizadas para extrair alginato são das espécies *Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum* e *Macrocystis pyrifera*. Devido à abundância de algas em corpos hídricos, a produção industrial de alginato chega a, aproximadamente, 30000 toneladas por ano, entretanto, compreende apenas 10 % de todo alginato biossintetizado (GOH; HENG; CHAN, 2012; PAWAR; EDGAR, 2012). Localizado na parede da membrana celular dessas algas, a função do alginato é proteger fisicamente e manter a união das células, correspondendo à 40 % da massa seca dessas algas. A extração alcalina é o método mais utilizado para produzir comercialmente alginato. Quanto à produção microbiana, há destaque para os gêneros de bactérias *Pseudomonas* e *Azotobacter* (MÜLLER; SANTOS; BRIGIDO, 2011; MASUELLI; ILLANES, 2014).

Os alginatos comerciais apresentam massa molar entre 32000 e 40000 g/mol. O alginato de sódio é mais utilizado devido à sua maior solubilidade em água. Sabe-se que o aumento da massa molar melhora as propriedades de gelificação, entretanto, isso acaba resultando na formação de solução altamente viscosa, dificultando seu processamento:

seu máximo valor é atingido em pH entre 3,0 - 3,5 (LEE; MOONEY, 2012). O alginato pode ser facilmente degradado em pH acima de 10,00 (por meio de eliminação β do carbono na posição 5) e abaixo de 5,00 (envolvendo presença de um catalisador). Como outras formas de degradação desse biopolímero estão o uso de altas temperaturas, irradiação gama e presença de redutores, principalmente relacionados a reação com compostos fenólicos (PAWAR; EDGAR, 2012).

O alginato pode ser caracterizado como um copolímero binário não-ramificado composto por dois blocos ácidos arranjados aleatoriamente: α -L-gulurônico (bloco G) e β -D-manurônico (bloco M). Ambos os blocos têm ligações glicosídicas, contudo, os blocos M apresentam ligações β (1 \rightarrow 4) formando segmentos lineares e flexíveis, diferentemente dos segmentos G, os quais têm conformação rígida e entrelaçada com ligações α (1 \rightarrow 4). Devido à abundância de grupos hidroxilas e carbonilas livres distribuídos em sua estrutura, há certa facilidade nos processos de funcionalização e compatibilidade com outros compostos. Essas possíveis mudanças podem influenciar sua solubilidade, hidrofobicidade e características físico-químicas e biológicas (YANG; XIE; HE, 2011). A estrutura do alginato produzido por micro-organismos possui características semelhantes à extraída de algas (MÜLLER; SANTOS; BRIGIDO, 2011). Na Figura 2 é apresentada a estrutura do alginato proveniente de algas.

Figura 2: Estrutura molecular do alginato.



Fonte: Yang, Xie e He (2011).

Como pode ser visto na Figura 2, os blocos G e M são isômeros que diferem no arranjo dos anéis de hexopiranosose (GOH; HENG; CHAN, 2012). As proporções de cada bloco variam de acordo com a fonte de extração do alginato e influenciam diretamente nas características físico-químicas de gelificação, liberação e encapsulação desse biopolímero (LEE; MOONEY, 2012). Matrizes produzidas a partir de grandes

quantidades de blocos G tendem a ser mais rígidas e frágeis, por outro lado, maiores proporções de blocos M tendem a formar matrizes mais elásticas. A flexibilidade de materiais produzidos com alginato seguem a sequência $MG > MM > GG$ (GOH; HENG; CHAN, 2012).

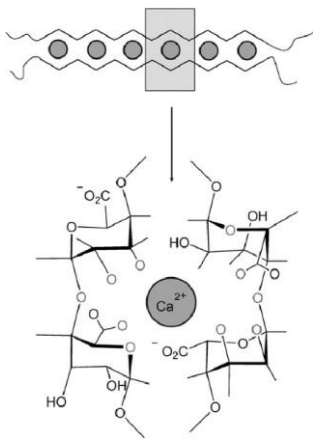
Uma das formas de gelificação de alginato é com o uso de reticulação química ou física. A reticulação química é decorrente da formação de ligações covalentes enquanto a física por forças secundárias como força iônica, hidrofóbica, de hidrogênio, etc. Desse modo, enquanto que a reticulação química é irreversível, a reticulação física é revertida com mudanças de temperatura, pressão, luz, eletricidade, campo magnético, pH ou uso de outros componentes químicos (MANE; PONRATHNAM; CHAVAN, 2016)

Diferentes íons atuam com diferentes magnitudes na reticulação e dependem da composição química do alginato. A reticulação iônica é a mais estudada. Íons divalentes alcalinos (Ca^{2+} , Ba^{2+} e Sr^{2+}) se ligam, principalmente, aos segmentos GG enquanto íons trivalentes lantanídeos (La^{3+} , Nd^{3+} e Pr^{3+}) apresentam afinidade tanto para segmentos GG quanto MM. Essa diferenciação está correlacionada com o raio iônico, com a quantidade de íons reticulados e com a presença de água nos íons trivalentes. A razão M/G, massa molar e extensão de reticulação afetam a qualidade das matrizes reticuladas (GOH; HENG; CHAN, 2012). O íon Ca^{2+} , principalmente na forma de CaCl_2 , é o mais utilizado para reticulação de alginato. Entretanto, é conhecido por promover rápida gelificação descontrolada, abrindo a possibilidade de uso de outros compostos, como CaSO_4 ou CaCO_3 . Géis de alginato-Ca apresentam uma estrutura denominada “caixa de ovos” (Figura 3). As zonas dos pares de bloco G criam cavidades em formato de losango que são preenchidas pelos cátions, aumentando a interação desses resíduos (BRACCINI; PÉREZ, 2001).

No caso da síntese de filmes de alginato, a adição de íons Ca^{2+} diretamente à solução polimérica pode formar um gel de alta viscosidade não-homogêneo devido à alta velocidade de reticulação. Desse modo, não há formação de uma estrutura homogênea e contínua. Como a adição de pequenas quantidades desses íons diretamente na solução não é capaz de reticular totalmente, uma das alternativas é realizar a reticulação por imersão de filmes secos e já estruturados. Para evitar a competição entre os processos de reticulação e dissolução dos filmes, altas concentrações de íons devem ser utilizadas. Esse efeito ocorre devido à ausência da estrutura tridimensional já formada. Vale salientar que concentrações muito altas de íons Ca^{2+} formam uma barreira difusional devido a rápida

reticulação apenas na superfície do filme (PAVLATH; ROBERTSON, 1999; RHIM, 2004).

Figura 3: Modelo "caixa de ovos" para bloco G reticulado com cálcio.



Fonte: Leick et al. (2010).

Para evitar o processo dissolução dos filmes, alguns autores utilizaram a reticulação de filmes de alginato em dois estágios. Nesse método, há uma prévia reticulação por meio de adição lenta de baixas concentrações de soluções contendo Ca^{2+} na solução filmogênica. Após, os filmes são secos e, então, ocorre a reticulação por imersão com alta concentração desses íons (BIERHALZ et al., 2013; BIERHALZ; MORAES, 2017).

O alginato é o polímero natural mais estudado para produção de curativos (BOATENG et al., 2008) por ser biocompatível, atóxico, não-imunogênico e biodegradável (YANG; XIE; HE, 2011), sobretudo na forma de géis e filmes resistentes na presença de cátions divalentes com íons Ca^{2+} (FLORCZYK et al., 2011). Em contato com a ferida, o alginato de cálcio muda lentamente para alginato de sódio (que é solúvel em água), absorvendo exsudatos e formando um gel, que mantém a umidade da ferida (QIN, 2006). Além disso, os íons cálcio presentes atuam como homeostáticos e auxiliam na diminuição da perda de sangue (VOWDEN; VOWDEN, 2014).

Esse tipo de curativo é capaz de auxiliar na transmissão preliminar de sinais mecânicos às células e desenvolvimento de tecidos (SHARMA et al., 2015). Curativos de alginato são utilizados para tratamento de

lesões moderadas à graves, sendo indicados quando as feridas são abertas, sangrantes e com exsudação; e contraindicados para lesões superficiais, sem exsudação e queimaduras (QIN, 2004; FRANCO; GONÇALVES, 2008). Ainda, podem ser utilizados tanto para feridas com ou sem infecções. Geralmente requerem um curativo secundário (em caso de infecções que esse não seja oclusivo) (VOWDEN; VOWDEN, 2014).

O uso de curativos a base de alginato, tanto como esponjas, hidrogéis, filmes e materiais eletrofiados apresentam vantagens quanto, por exemplo, à capacidade hemostática e de absorção de exsudatos. Esse tipo de curativo apresenta moderada capacidade de retenção de fluidos, conforto, ótima transmissão de vapor d'água, atoxicidade, biodegradabilidade e moderada propriedade antisséptica. Sua falta de sequências sinalizadoras para adesão celular é desejada para evitar lesões na área afetada em decorrência de sua retirada. Além disso, curativos de alginato promovem a cicatrização estimulando a produção de citocinas que, por sua vez, resultam em fatores positivos pró-inflamatórios (SUN; TAN, 2013). Apesar de alguns autores sugerirem resposta imunogênica desse polissacarídeo, essa propriedade estava ligada a impurezas decorrentes de sua extração, não sendo encontrada em alginatos purificados (LEE; MOONEY, 2012).

2.5.2 Carboximetilcelulose (CMC)

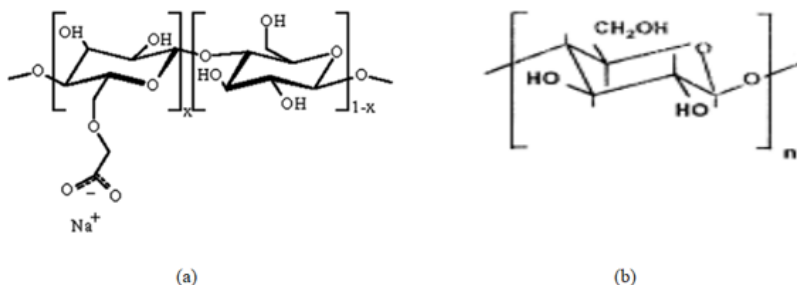
A CMC é um polissacarídeo aniônico linear derivado éter da celulose. Esse polímero solúvel em água tem ligações aniônicas de β -D (1-4) ligadas a resíduo de glicopirranose produzido por substituição parcial dos grupos hidroxilas 2, 3 e 6 da celulose (CHAKRABORTY; CHAKRABORTY; GHOSH, 2006).

A primeira síntese de CMC foi realizada em 1918 e sua comercialização começou em 1920 pela empresa alemã IG Farbenindustrie (HEINZE; KOSCHELLA, 2005). A CMC é produzida pela reação da celulose com solução alcalina de NaOH com uso de ácido cloroacético como agente de eterificação (reação de Williamson) em pressão atmosférica (diferentemente de outros éteres de celulose). Sua estrutura copolimérica é baseada em duas unidades conectadas por ligações glicosídicas β -1,4: β -D-glicose e β -D-glicopirranose 2-O-(carboximetil)-sal-monossódico (RACHTANAPUN et al., 2012).

Quando comparada a celulose (Figura 4), as moléculas de CMC são mais curtas, mas, em contrapartida, apresentam mais extensões em suas ramificações. Com a entrada desses grupos há afastamento das

cadeias, diminuindo sua cristalinidade frente à celulose (RACHTANAPUN et al., 2012).

Figura 4: Estruturas de CMC (a) e celulose (b).



Fonte: (a) Su et al. (2010) e (b) Singh (2011).

A CMC é o mais importante éter de celulose com produção anual de 3×10^5 ton. Mais de 300 tipos de CMC são produzidos variando-se o grau de substituição, pureza e propriedades reológicas (DAPIÁ et al., 2005). Comercialmente vendida como na forma de sal sódico, o grau de substituição (número médio de grupos carboximetil por unidade de anidroglicose) da CMC varia entre 0,4 e 1,0 (MORAIS; CAMPANA FILHO, 1999) e com pureza superior a 99,5 %. Suas propriedades dependem de três fatores: massa molar, número de substituições e a distribuição dos grupos carboxílicos ao longo da cadeia (BISWAL; SINGH, 2004). Por não apresentar efeitos nocivos aos humanos, a CMC tem sido aplicada em diferentes setores industriais, como alimentício, cosmético, de papel e celulose, têxtil e farmacêutico (SU et al., 2010; GHANBARZADEH; ALMASI; ENTEZAMI, 2011).

Como curativos, a CMC é conhecida por ser um material promissor para aplicação em liberação de compostos ativos ou engenharia tecidual (ABDULKHANI et al., 2016; CHEN et al., 2017). Podem ser aplicados como hidrogéis (LEE et al., 2010; CHEN et al., 2017), filmes (NG; JUMAAT, 2014; WONG; RAMLI, 2014), *scaffolds* (RAMLI; WONG, 2011) e hidrocolóides (HOEKSTRA et al., 2002; WALKER et al., 2003).

Os curativos formados por CMC estimulam a angiogênese e o desbridamento autolítico, sendo indicados para feridas abertas não infectadas com exsudação e contraindicados para feridas infectadas, tecido desvitalizado e queimaduras de terceiro grau (FRANCO;

GONÇALVES, 2008). Devido à essas propriedades, esse material pode ser utilizado como matriz polimérica para produção de curativos e já vem sendo aplicado para tratamento de ferimentos pequenos, úlceras diabéticas, cortes cirúrgicos, necroses epidérmicas e preenchimento dérmico, por exemplo (RAMLI; WONG, 2011).

2.5.3 Blendas de alginato e CMC

As misturas físicas de dois ou mais polímeros são denominadas blendas poliméricas. O uso de blendas poliméricas é uma forma fácil e barata para produzir materiais versáteis (SIONKOWSKA, 2011). Diferentemente do desenvolvimento de novos polímeros, o uso de blendas reduz tempo de processo e possibilita uma rápida comercialização.

O que define as propriedades de uma blenda é a compatibilidade termodinâmica entre suas fases poliméricas: se há interação forte suficiente entre as fases a blenda se torna miscível (homogênea) (GEORGE et al., 2013). O método mais simples de obter-se uma blenda polimérica é pela solubilização em solvente comum, onde os polímeros são misturados em um solvente (ou mistura de solventes) seguida de evaporação desses (KERRES et al., 1999).

Estudos com blendas de alginato e CMC ou outros polímeros já vem sendo realizados nas áreas farmacêutica, biomédica ou para liberação controlada de compostos ativos.

Em seus estudos, Oliveira et al. (2011) produziram filmes de alginato e CMC (proporção de 50 % de cada polímero) para avaliar a liberação de íons potássio visando aplicações em recobrimento de sementes. Os autores obtiveram filmes miscíveis e homogêneos e com capacidade de redução da velocidade de liberação de potássio, sendo considerados benéficos às plantas (podendo ser aplicados para liberação de outras moléculas, como fármacos). Kim et al. (2012), demonstraram que partículas de alginato e CMC reticuladas por Fe^{3+} são promissoras na liberação da proteína albumina. Em outro trabalho (YADAV; RHEE; PARK, 2014) foi realizada a incorporação de óxido de grafeno em filmes de blenda de alginato (75 %) e CMC (25 %). Como resultados, foram obtidos filmes homogêneos e miscíveis que, com a incorporação de óxido de ferro, se tornaram mais resistentes e mais estáveis durante seu armazenamento.

Wang, Wang e Wang (2015), desenvolveram uma partícula de alginato reticulado com Ca^{2+} , CMC e ácido poliacrílico para liberação

controlada de diclofenaco, obtendo liberação mais lenta com a incorporação de alginato no hidrogel. Ainda em 2015, Agarwal et al. sintetizaram partículas para ingestão oral de alginato e CMC com 5-fluorouracil. Os autores obtiveram resultados satisfatórios de liberação direcionada ao colo do útero. Partículas de alginato e CMC também foram produzidas para liberação do antidiabético metformina (SWAMY; YUN, 2015) e do antivaricoso hesperidina (TSIRIGOTIS-MANIECKA; GANCARZ; WILK, 2017).

Já nos estudos de Han, Yu e Wang (2017) foi realizada a incorporação de óleo essencial de canela em filmes de alginato (75 %) e CMC (25 %) e avaliação de sua atividade antimicrobiana. Essa blenda polimérica apresentou excelente atividade para *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Apesar dessa investigação ter tido como enfoque na aplicação como cobertura de bananas, ambas bactérias estão presentes na pele e em infecções, podendo, esses filmes, serem utilizados como curativos.

Em 2006, Qin investigou as características de diversos curativos comerciais a base de alginato, inclusive um contendo 15 % de CMC (Urgosorb®). Esse curativo demonstrou 30 % maior capacidade de intumescimento que curativos a base de alginato, além de maior capacidade gelificante. Assim, esse estudo demonstrou que blendas de CMC e alginato formam excelentes curativos. Beele et al. (2010) produziram um curativo de alginato e CMC incorporado com partículas de prata e avaliaram sua utilização em modelos *in vivo*. Como resultados, observaram uma melhora significativa na cicatrização dos organismos frente a um curativo controle de fibras de alginato.

A CMC é conhecida por apresentar alta capacidade de absorção de fluidos e alta elasticidade, quando comparada a outros biopolímeros. Entretanto, é solúvel em H₂O, assim, materiais feitos de CMC podem ser facilmente desfeitos quando em contato com esse fluido (RAMLI; WONG, 2011; RACHTANAPUN et al., 2012). No caso de sistemas de liberação, o composto incorporado à matriz de CMC poderia ser instantaneamente liberado para o meio de contato, prejudicando a eficiência em um possível tratamento. Já o alginato reticulado tem menor solubilidade na H₂O, mas é mais rígido e tem menor capacidade de absorver fluidos e transmitir vapor de água (RHIM, 2004). Desse modo, a blenda de CMC e alginato reticulado pode permitir a obtenção de um curativo com características mais apropriadas, tais como alta capacidade de absorver fluidos, menor solubilidade em H₂O, maior elasticidade e resistência mecânica, baixa rigidez e controle nos processos de liberação

Desse modo, os curativos a base de CMC e alginato reticulado diminuem os problemas dos curativos a base de cada um desses polímeros isolados.

2.6 LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS

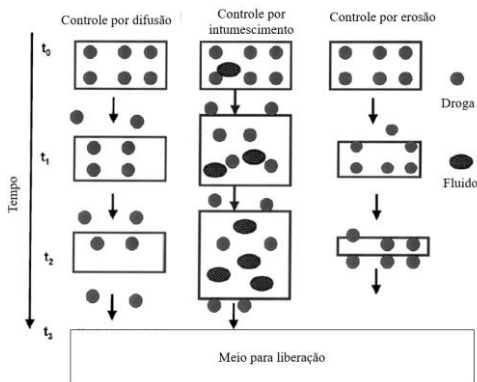
Curativos que não apenas projetam e mantenham um ferimento úmido, mas sim interajam com a lesão através de estímulos e controle da migração celular e dos demais eventos da cicatrização, diminuem dores e preveniam infecções são desejados. Esse tipo de biomaterial abre espaço para desenvolvimento de novos dispositivos ativos (LEUNG et al., 2011). Um curativo ativo controla a interação entre a ferida e fármacos ou moléculas sinalizadoras presentes e tem como propriedade a liberação sistemática, durante determinado tempo e taxa, de drogas em um local de ação. Esse tipo de sistema possibilita propriedades excepcionais de liberação de drogas, ação sítio-específica e capacidade de carreação de fármacos com estabilidades física, química e térmica (KHURSHID et al., 2015).

A utilização de curativos com transporte de fármacos diminui a necessidade de frequências desses e evitam a alta concentração da droga no organismo, tendendo a mantê-la no nível terapêutico (BOATENG; CATANZANO, 2015). Muitos curativos modernos apresentam essas propriedades de liberação de fármacos de maneira controlada, podendo ser aplicados, para isso, na forma de filmes, géis, espumas ou *scaffolds* (BOATENG et al., 2008).

O controle do sistema de liberação de fármacos é feito por um ou mais processos físicos: hidratação do polímero por fluidos, dilatação para formar géis, difusão da droga através do gel dilatado, intumescimento e erosão do gel polimérico (BOURKE et al., 2003; GIMENO, 2003). O contato de um exsudato ou de um outro fluido presente na ferida causa hidratação desse curativo devido à penetração desses fluidos na matriz polimérica, e, subsequente, dilatação do curativo acarretando no intumescimento ou na formação de gel (dependendo do polímero). Geralmente, a taxa de liberação do fármaco é determinada pela taxa de difusão do fluido na matriz polimérica (AOYAGI; ONISHI; MACHIDA, 2007). Em drogas solúveis o fator mais importante na seleção da matriz polimérica para liberação controlada é a taxa de infiltração. Essa taxa pode ser modificada pela mudança do conteúdo polimérico na matriz por meio da introdução de vários polímeros (TAHARA; YAMAMOTO; NISHIHATA, 1995).

Na Figura 5 apresentam-se os possíveis mecanismos de liberação de fármacos de matrizes poliméricas. Entretanto, a liberação de fármaco pode não ser governada apenas por um mecanismo e, sim, por uma união dos fenômenos (BAJPAI et al., 2008).

Figura 5: Esquema dos mecanismos de liberação de fármacos.



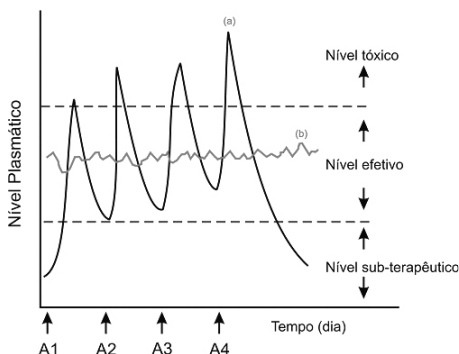
Fonte: Adaptado de Bajpai et al. (2008).

O controle da liberação de fármacos requer conhecimento dos mecanismos de liberação, incluindo a dessorção das drogas do curativo e sua difusão até o ferimento e os fluidos corporais. A liberação controlada pode ser obtida pela escolha do material e de sua estrutura (geometria e diâmetro). Um transporte rápido (em poucas horas) é desejável para antibióticos e para curativos que necessitem troca rápida, enquanto que liberação mais lenta é desejada quando a troca de curativos causa algum desconforto ao paciente ou quando uma liberação instantânea das drogas pode causar dor ou toxicidade (LEUNG et al., 2011). Outra característica importante aos curativos ativos é a habilidade de controlar sua biodegradabilidade: a presença do curativo deve ser garantida enquanto atua na cicatrização e, só então, ocorra sua degradação para não interferir na formação de tecido (PEPPAS et al., 2006).

Sistemas de administração de fármacos convencionais, como spray, injeção e pílulas apresentam aumento da concentração da droga logo após sua administração, atingindo seu pico de dosagem máximo, seguido de declínio. Com a liberação controlada, tem-se uma constância na liberação, diminuindo toxicidade e efeitos colaterais, há promoção do aumento da eficácia terapêutica, pois ocorre uma liberação progressiva e controlada do fármaco, e há menor necessidade de outras doses (DE

LYRA et al., 2007). Entre suas desvantagens, esses sistemas não podem utilizar fármacos com baixo tempo de meia vida, não há como interromper o efeito terapêutico em caso de intolerância ou intoxicação do paciente e há risco de acumulação do fármaco no organismo (COELHO et al., 2010). Na Figura 6 apresenta-se uma comparação entre a utilização de fármacos controlados e um processo de multidosagem, demonstrando que a utilização de liberação controlada atua por mais tempo no nível efetivo.

Figura 6: Comparação entre sistema de liberação de fármaco tradicional por multidosagem (a) e liberação controlada de fármaco (b), sendo A a administração dos fármacos.



Fonte: Thacharodi e Rao (1996 apud DE LYRA et al., 2007).

A via transdermal de aplicação de drogas é uma rota importante, pois diminui a dose diária total e evita perdas no metabolismo primário, eliminando efeitos colaterais. Ainda, esse tipo de administração aumenta a eficácia terapêutica e segurança, pois reduz as flutuações dos fármacos pela constante difusão da droga através da pele (BOUWSTRA, 2003; SHINGADE et al., 2012). Entretanto, drogas hidrofílicas tem uma maior resistência para atravessar a camada da hipoderme devido à sua característica lipofílica (SCHOELLHAMMER; BLANKSCHTEIN; LANGER, 2014).

Diversos estudos tem proposto a utilização de barreiras físicas ou químicas para liberação lenta de fármacos, como a utilização de revestimentos, retenção do fármaco na matriz polimérica e micro ou nanoencapsulação (COELHO et al., 2010). A utilização de sistemas matriciais constituídos de diferentes polímeros é uma das técnicas de liberação mais utilizadas devido seu baixo custo, versatilidade, eficácia e

utilização de técnicas convencionais e de simples produção (DE LYRA et al., 2007). Ainda, há destaque para o uso de materiais em multicamada nos quais a presença de uma ou mais barreiras auxiliam na redução da taxa de liberação de um composto contido em sua matriz (SILVA et al., 2016; MAVER et al., 2017).

Os compostos necessários para o tratamento de feridas evoluíram juntamente com os curativos e os fármacos usados para sua transferência (BOATENG et al., 2008). Diversas moléculas podem ser incorporadas como antimicrobianos, fatores de crescimento, suplementos e anti-inflamatórios. Os anti-inflamatórios são fármacos que atuam diretamente na cicatrização e de importância para alívio de dores e desconfortos nos locais lesionados. A fase inflamatória da cicatrização é essencial para a cura dos tecidos, entretanto é caracterizada por causar inchaço e dor, ocorrendo várias vezes em lesões crônicas. Outros fatores que podem influenciar a dor são a retirada e limpeza de ferimentos e infecções que acarretem em resposta inflamatória. Para um alívio rápido da dor, a liberação de anti-inflamatórios como ibuprofeno, diclofenaco e lidocaína em curativos já foram estudadas, por exemplo (BOATENG; CATANZANO, 2015).

2.6.1 Diclofenaco

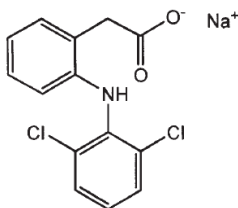
O diclofenaco é uma droga anti-inflamatória não-esteróide de grande utilização mundial. Seu nome é abreviação de 2-[2-(2,6-ácido-dicloroanilino) fenil] acético. Sua estrutura química é composta por um grupo ácido fenilacético e um anel fenol contendo dois átomos de cloro (ULUBAY et al., 2016), que pode ser observada na Figura 7. Esse fármaco foi descoberto em 1973 pela empresa farmacêutica suíça Ciba-Geigy. Para aumentar sua baixa solubilidade em água ele é usualmente encontrado como sal sódico ou potássico. O diclofenaco atua inibindo as enzimas ciclo-oxigenases, responsáveis pelos sintomas de inflamação e dor. Assim, geralmente seu uso está associado à diminuição de inchaços e de dores em artrites ou ferimentos agudos. Também é utilizado como analgésico e anti-uricosúrico (WARNER et al., 1999; LONAPPAN et al., 2016).

O diclofenaco também apresenta uma atividade antibacteriana moderada por inibir a síntese de DNA de bactérias. Nesse aspecto, esse fármaco foi capaz de inibir o crescimento das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Escheria coli* e *Mycobacterium spp.* Além disso, possui efeito anti-plasmídico (DUTTA et al., 2004;

MAZUMDAR et al., 2009). Em relação a sua degradação em efluentes e água residuais, há uma preocupação devido à alta toxicidade em níveis elevados de diclofenaco e problemas relacionados ao seu uso em animais (LONAPPAN et al., 2016).

A administração oral é o método mais utilizado para o uso do diclofenaco. Entretanto, essa via apresenta, como efeitos colaterais, problemas gastrointestinais e renais que atingem 20 % dos pacientes em contato com esse medicamento (WARNER et al., 1999). Além disso, apenas 50 % do diclofenaco administrado oralmente chega ao sistema circulatório (WILLIS et al., 1979; WARNER et al., 1999; LAMOUDI; CHAUMEIL; DAOUD, 2016). Mais, seu tempo de meia vida no plasma sanguíneo varia entre 1 a 2 h, podendo não ser suficientemente longo para ser utilizado pelo organismo dependendo do tipo de ferimento (LAMOUDI; CHAUMEIL; DAOUD, 2016). Com uma dose diária entre 75 a 200 mg/pessoa (em adultos), há necessidade de divisão em 3 a 4 (AL-KAHTANI; SHERIGARA, 2014). O coeficiente de autodifusão do diclofenaco de sódio em água é $1,1 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ e em tampão PBS é $1,3 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ (PIMENTA et al., 2016).

Figura 7: Estrutura química do diclofenaco de sódio.



Fonte: Tita et al. (2011).

Para diminuir os problemas citados, a aplicação de diclofenaco encapsulado ou pela via transdermal devem ser priorizados (ULUBAY et al., 2016). Nesse sentido, vários estudos já foram realizados para avaliar a liberação controlada de diclofenaco no organismo humano ou de modelos *in vivo* e *in vitro*. Vale salientar que esse fármaco vem sendo utilizado como modelo de droga para descrever o comportamento de liberação em diferentes materiais devido ao seu custo, facilidade de encontro e de quantificação.

Na Tabela 1 são listados alguns trabalhos que avaliaram a liberação controlada de diclofenaco para aplicações biomédicas.

Tabela 1: Trabalhos com liberação controlada de diclofenaco.

Material de liberação	Autores
Filme de Polyox [®] e carragenina	(BOATENG; PAWAR; TETTEH, 2013)
Filme de hidropropilmetilcelulose	(PAWAR; TETTEH; BOATENG, 2013)
Filme de arroz modificado	(EL-SOUSHI et al., 2013)
Filme em multicamada de poli(L-lisina) ou quitosana	(OKONOJI; KHONGKHUNTHIAN; JATURASITHA, 2014)
Filmes em multicamada com politereftalato de etileno, viscose e alginato de sódio	(HSU et al., 2014)
Hidrogéis compósitos de quitosana, alginato de sódio e atapulgita	(MAVER et al., 2017)
Hidrogéis de hidropropilmetilcelulose e carbopol 934	(WANG; ZHANG; WANG, 2009)
Hidrogéis de quitosana e alginato em multicamada	(EL-LEITHY et al., 2010)
Hidrogéis de 2-hidroxietil metacrilato e polivinilpirrolidona	(SILVA et al., 2016)
Hidrogéis nanocompósito de poliacrilamida-glicano	(PIMENTA et al., 2016)
Hidrogéis de quitosana	(RAO; KUMAR; HAN, 2017)
Nanofibras de Eudragit [®]	(ORTIZ et al., 2018)
Nanofibras de ácido polilático	(SHEN et al., 2011)
Nanofibras de quitosana e fosfolípidios	(TONCHEVA et al., 2013)
Nanofibras de acetato de celulose	(PICCIRILLO et al., 2017)
	(MENDES et al., 2016)
	(ADEPU et al., 2017)

2.7 MODELOS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS EM MATRIZES POLIMÉRICAS

Diversas teorias e modelos cinéticos foram estudados para descrever a dissolução de fármacos a partir de materiais para liberação. Basicamente, a liberação é baseada no fenômeno de transferência de massa decorrente da diferença de concentração entre as fases. O transporte dessas moléculas numa matriz polimérica ocorre devido à movimentos aleatórios (GEORGE; THOMAS, 2001). A interpretação quantitativa dos valores obtidos é facilitada utilizando equações genéricas que traduzem as curvas de liberação em poucos parâmetros (COSTA, P., & LOBO, 2001).

Em regime permanente, os processos de difusão podem ser descritos em termos da primeira lei de Fick. Essa equação correlaciona o fluxo difusivo com o gradiente de concentração. Na Equação 1 é apresentada a primeira lei de Fick em termos mássicos em uma direção (z).

$$j = -\mathcal{D} \frac{dc}{dz} \quad (1)$$

Onde: j é o fluxo mássico da substância ($\text{g}/\text{cm}^2.\text{s}$); \mathcal{D} é o coeficiente de difusão (cm^2/s); e dc/dz é o gradiente de concentração no filme ($\text{g}.\text{cm}^{-4}$).

A Equação 1 não descreve realmente situações práticas, onde há variação do fluxo e do gradiente de concentração com o tempo. A segunda lei de Fick, contudo, retrata o transporte em regime transiente com acúmulo ou esgotamento do componente que está sendo difundido. Na Equação 2 é apresentada a segunda lei de Fick unidirecional (z).

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial z^2} \quad (2)$$

Onde: $\partial c/\partial t$ é o gradiente de concentração com o tempo (g/s).

A solução da Equação 2 dependerá das condições de contorno estabelecidas. Considerando como constantes a difusividade e a espessura do filme, a Equação 2 pode ser integrada à Equação 3 (solução em série da 2ª lei de Fick) para sistemas retangulares sem reação química e cuja transferência ocorre por apenas uma face (CRANK, 1975).

$$\frac{\bar{C} - C^*}{C_0 - C^*} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \left[\frac{1}{(2n+1)^2} \exp \left(- \frac{\mathcal{D} (2n+1)^2 \pi^2}{\left(\frac{\delta}{2}\right)^2} t \right) \right] \quad (3)$$

Onde: \bar{C} é a concentração média do soluto no filme no tempo t ; C^* é a concentração na superfície do filme; C_0 é a concentração inicial do soluto no filme; e δ é a espessura do filme.

A concentração de equilíbrio do soluto com o solvente (C^*) está relacionada com o coeficiente de partição, de difícil determinação. Em líquidos de alta solubilização ou com renovação de meio, esse termo pode ser desconsiderado. Assumindo-se que o volume do filme é mantido constante, pode-se obter o adimensional de concentração conforme a Equação 4. Na Equação 4 considera-se a fração de massa transferida do filme para o fluido no intervalo de tempo de 0 a t .

$$\frac{\bar{C} - C^*}{C_0 - C^*} = \frac{M_t}{M_{\infty}} \quad (4)$$

Onde: M_t é a massa liberada em dado tempo t ; e M_{∞} é a massa que seria transferida em um tempo infinito.

Quando a razão M_t/M_{∞} é menor que 0,6 (ou seja, até que 60 % da massa de soluto seja liberada) pode-se obter a solução de tempos curtos, permitindo o ajuste dos pontos experimentais iniciais. Em condições de contorno de um meio semi-infinito a Equação 3, apresentada na Equação 5, pode ser apresentada da seguinte forma (CRANK, 1975):

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 4 \sqrt{\frac{\mathcal{D}t}{\pi \left(\frac{\delta}{2}\right)^2}} \quad (5)$$

A Equação 5 é muito útil para determinação fácil do coeficiente de difusão (\mathcal{D}).

A transferência de massa em polímeros pode seguir o modelo proposto por Fick completamente, apresentar desvios ou não ser fickiana. Modelos matemáticos foram desenvolvidos ao passar dos anos para avaliar os possíveis mecanismos de liberação de compostos a partir de matrizes poliméricas. A seguir são apresentados os principais casos.

a) Modelo de Korsmeyer-Peppas (KORSMEYER et al., 1983);

Quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido, a Equação 6 (denominada como Modelo de Korsmeyer e Peppas ou também como Lei da Potência) pode ser utilizada para avaliação quando até 60 % do composto for liberado. No Quadro 6 resumem-se os valores do expoente do mecanismo de liberação (n).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_{KP} t^n \quad \text{Equação 6}$$

Onde: k_{KP} é a constante cinética de Korsmeyer-Peppas.

Quadro 6: Mecanismos de liberação em função de n para filmes.

Valor de n	Mecanismo
$n > 1,0$	Supercaso II
$n = 1,0$	Caso II
$1 > n > 0,5$	Anômalo
$n = 0,5$	Caso I
$n < 0,5$	Pseudo-fickiano

Fonte: Adaptado de Sperling (2005).

A difusão é considerada fickiana no Caso I. O caso II é o segundo mecanismo mais importante da difusão em polímeros. É o mecanismo não-fickiano onde a taxa de liberação do componente independe do tempo (cinética de ordem zero): o que governa a liberação é o intumescimento e erosão do filme. No caso Anômalo há sobreposição dos fenômenos de intumescimento e difusão. A contribuição simultânea dos mecanismos de difusão, intumescimento e erosão da matriz polimérica ocorre no Supercaso II. O caso Pseudo-fickiano é similar ao mecanismo fickiano, mas é dependente da espessura e da porosidade do material (SPERLING, 2005).

b) Modelo de cinética de ordem zero;

Na Equação 7 descreve-se o modelo de ordem zero. Esse modelo é baseado quando não há desintegração do material que libera o fármaco e quando não há a liberação rápida (*burst*). Nesse modelo a mesma quantidade de droga é liberada por unidade de tempo (ou seja, velocidade

de liberação é constante). É o modelo ideal para atingir efeitos farmacológicos prolongados (COSTA, P., & LOBO, 2001).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_0 t \quad \text{Equação 7}$$

Onde: k_0 é a constante cinética de ordem zero.

c) Modelo de Higuchi (HIGUCHI, 1961);

Na Equação 8 é descrito o modelo proposto por Higuchi (1961). Nesse modelo o processo de liberação é puramente difusivo. Por isso, essa equação apresenta limitações para retratar sistemas de liberação, principalmente decorrentes do intumescimento. Contudo, é um modelo mais realista que o de ordem zero, sendo mais aplicável em matrizes pouco solúveis com um fármaco muito solúvel (LOPES; LOBO; COSTA, 2005).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_H \sqrt{t} \quad \text{Equação 8}$$

Onde: k_H é a constante cinética de Higuchi.

d) Modelo de Peppas-Sahlin (PEPPAS; SAHLIN, 1989);

Em 1989 Peppas e Sahlin desenvolveram um modelo a partir da equação de Korsmeyer-Peppas. Nesse novo modelo (Equação 9) um novo termo foi adicionado, averiguando tanto a contribuição difusiva quanto de relaxamento. Assim, modelo pode-se considerar a combinação dos mecanismos do Caso II e fickiano, ou seja, a liberação do fármaco decorre não apenas da difusão dele da matriz polimérica, mas também no intumescimento e relaxamento das cadeias (COSTA, P., & LOBO, 2001).

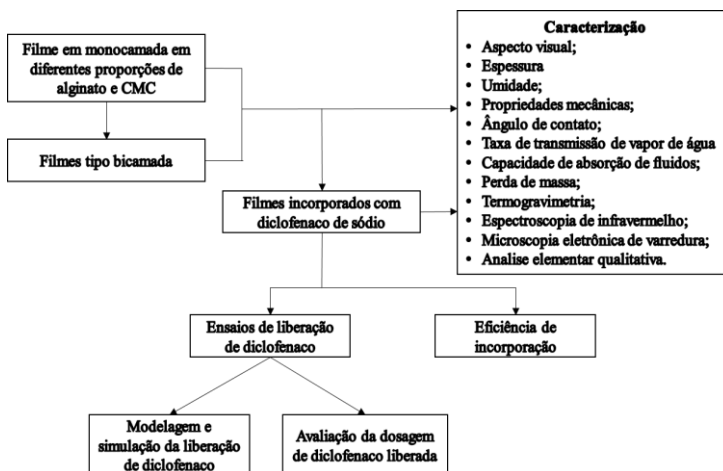
$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_d t^m + k_r t^{2m} \quad \text{Equação 9}$$

Onde: k_d e k_r são as constantes das contribuições difusiva e de relaxamento, respectivamente; e m é o expoente de difusão (esse último com valor 0,5 para filmes).

3. MATERIAL E MÉTODOS

Nesse capítulo são apresentados o material e os métodos utilizados no desenvolvimento do trabalho. A fim de facilitar a leitura, na Figura 8 é apresentado o fluxograma contendo os experimentos realizados neste trabalho.

Figura 8: Fluxograma dos experimentos realizados durante o trabalho.



3.1 MATERIAL

Os polímeros utilizados para produção do filme foram alginato de sódio de média viscosidade (A2033, lote 058K0126, Sigma-Aldrich, EUA) extraído de algas *Macrocystis pyrifera* (composto por 60 % de blocos M) e CMC de sódio de média viscosidade (Synth, Brasil) com grau de substituição de 0,7. Como agentes plastificante e reticulante dos filmes foram utilizados, respectivamente, glicerol (Sigma-Aldrich, EUA) e $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich, EUA). O fármaco utilizado como modelo de liberação *in vitro* foi diclofenaco de sódio (Henan Dongtai Pharmacy Limited Company, China) com 99,5 % de pureza.

3.2 ESTUDO DA PROPORÇÃO DE ALGINATO E CMC NOS FILMES

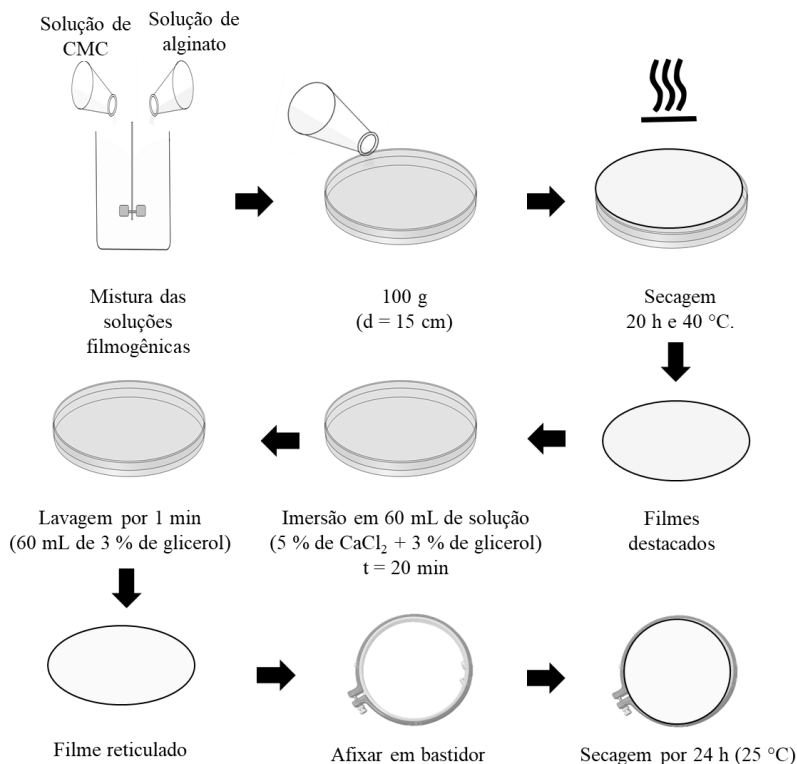
Para a confecção dos filmes, soluções filmogênicas de alginato e CMC foram preparadas separadamente pela dissolução de cada polímero na concentração 1,5 % (m/v) em água destilada. As dissoluções dos polímeros ocorreram com uso de agitação mecânica a 900 rpm e de uma manta de aquecimento para manter as soluções a 50 °C. Durante essa etapa também foi adicionado glicerol a 3 % (m/v) nessas soluções, conforme Momoh et al. (2015). No caso da solução de alginato, houve a reticulação em dois estágios, método adaptado dos trabalhos de Bierhalz et al. (2013) e de Bierhalz e Moraes (2017). Primeiramente, foi realizada a prévia reticulação com adição gradativa de solução aquosa 1 % (m/v) de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,05 g de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ para cada 1 g de alginato). Após obter as duas soluções filmogênicas, estas foram misturadas durante 30 min a 900 rpm nas seguintes proporções (m/m) de alginato e CMC, respectivamente: 25 % – 75 % (25A); 50 % – 50 % (50A); e 75 % – 25 % (75A). As bolhas de ar presentes nas soluções foram retiradas com uso de uma bomba de vácuo. Então, alíquotas de 100 g da solução foram transferidas para placas de acrílico (15 cm x 2 cm) que foram mantidas em estufa de circulação de ar (TECNAL, TE-349/2, Brasil) a 40 °C por 20 h formando o filme por *casting*.

Os filmes obtidos foram destacados das placas e, então, reticulados (segunda etapa) por imersão durante 20 min em 60 mL de solução aquosa de 5 % (m/v) de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ e 3 % (m/v) de glicerol em placas de acrílico. Em seguida, foi realizada a lavagem dos filmes imergindo-os em 60 mL de solução aquosa de 3 % (m/v) de glicerol durante 1 min para retirada dos íons cálcio não reticulados. Os filmes foram afixados em bastidores de madeira para evitar enrugamento durante nova secagem em temperatura ambiente por 24 h.

Após segunda secagem, os filmes preparados foram mantidos em cubas com umidade relativa controlada de 58 % por, no mínimo, 48 h antes da realização dos ensaios de caracterização.

Na Figura 9 resume-se as etapas utilizadas na confecção dos filmes em uma camada.

Figura 9: Etapas de confecção dos filmes em monocamada.



3.3 CONFECCÃO DE FILMES TIPO BICAMADA

Para confeccionar esse filme, soluções filmogênicas foram obtidas da mesma forma como descrito no item 3.2. Entretanto, o *casting* foi realizado em duas etapas: primeiramente transferiu-se 50 g da solução filmogênica para as placas de acrílico e realizou-se secagem a 40 °C durante 10 h em estufa de circulação de ar; após obter a camada seca, 50 g da mesma solução foi espalhada sobre a primeira camada, ocorrendo nova secagem nas mesmas condições durante 10 h adicionais. Os filmes obtidos foram destacados da placa, reticulados como os filmes em monocamada (item 3.2) e afixados em bastidores de madeira para realizar a secagem durante 24 h em temperatura ambiente. Da mesma forma, os filmes foram mantidos em cubas com umidade relativa de 58 % durante,

no mínimo, 48 h antes de serem caracterizados. Os filmes foram produzidos e mantidos no Laboratório de Propriedades Físicas de Alimentos da UFSC.

3.4 INCORPORAÇÃO DO DICLOFENACO DE SÓDIO NOS FILMES E EFICIÊNCIA DE INCORPORAÇÃO

Os filmes tipo blenda e tipo bicamada também foram produzidos com o fármaco diclofenaco de sódio incorporado em sua matriz. Para isso, 50 mg de diclofenaco foi dissolvido em água destilada. Essa quantidade de fármaco foi estudada visando a partir de testes preliminares e visando a não utilização de níveis tóxicos do fármaco. Após completa dissolução do fármaco, nessa solução dissolveu-se os polímeros e os filmes foram obtidos conforme descrito anteriormente (itens 3.2 e 3.3). No caso do filme em bicamada apenas a camada superior conteve o fármaco, enquanto que a inferior permaneceu livre de anti-inflamatório.

Na Tabela 2 é apresentado um resumo das formulações estudadas durante o trabalho (no volume total de 100 mL de H₂O).

Tabela 2: Formulações dos filmes estudados em diferentes proporções de alginato e CMC, em bicamada (BC) e com incorporação de diclofenaco de sódio (D)

Sigla	Alginato (% m/v)	CMC (% m/v)	CaCl ₂ (% m/v)*	Glicerol (% m/v)	Diclofenaco (% m/v)
25A	0,375	1,125	0,019	3,000	0
50A	0,750	0,750	0,038	3,000	0
75A	1,125	0,375	0,056	3,000	0
50A-BC	0,750	0,750	0,038	3,000	0
50A-D	0,750	0,750	0,038	3,000	0,050
50A-BC-D	0,750	0,750	0,038	3,000	0,050

* Quantidade utilizada na etapa de pré-reticulação.

Devido ao processo de reticulação, uma fração da massa de diclofenaco adicionada inicialmente pode difundir-se nas soluções reticulante e de lavagem. Diante disso, foi realizada a avaliação da quantidade de fármaco contido nos filmes após essas etapas. Amostras de 2 cm² dos filmes foram imersas em solução-tampão fosfato salino (PBS) pH 7,4 e mantidas durante 10 h para dissolução completa dos polímeros, método adaptado de Ng e Tan (2015). Após, as amostras foram

centrifugadas durante 2 min a 2000 rpm e o sobrenadante, ausente de polímeros, foi quantificado com uso de espectrofotômetro (FEMTO, Cirrus 80, Brasil) (276 nm) (MENDES et al., 2016; MAVER et al., 2017), correlacionando-se com curva padrão (absorbância X concentração de diclofenaco de sódio) previamente realizada (Apêndice A). A eficiência de incorporação de fármaco foi calculada conforme a Equação 10.

$$\text{Eficiência de incorporação (\%)} = 100 \cdot \frac{D_{\text{amostra}}}{D_{\text{teórico}}} \quad (10)$$

Onde D_{amostra} e $D_{\text{teórico}}$ são as massas de diclofenaco encontradas na realmente na amostra final e quanto estaria presente teoricamente, respectivamente.

3.5 ENSAIOS DE LIBERAÇÃO

Amostras de filme (2,56 cm²) contendo diclofenaco foram dispostas em célula de difusão de Franz preenchidas com fluido corpóreo simulado (FCS) de maneira em que apenas o lado ausente de fármaco entrasse em contato direto com a solução de liberação. O FCS foi preparado conforme FCS convencional (OYANE et al., 2003). A temperatura da célula foi mantida controlada a 37 °C com uso de banho ultra termostático (SPLABOR, SP-152, Brasil). A fim de diminuir as possíveis resistências mássicas à convecção, utilizou-se chapa de agitação magnética com velocidade de 150 rpm. A composição do meio FCS e a curva padrão de diclofenaco são apresentas no Apêndice A.

Com auxílio de pipeta do tipo Pasteur de vidro, periodicamente, alíquotas eram retiradas para quantificação do fármaco liberado dos filmes. A quantidade de diclofenaco liberada na solução de FCS foi obtida pela correlação entre a leitura das amostras em espectrofotômetro no comprimento de onda de 276 nm (FEMTO, Cirrus 80, Brasil) e a curva padrão previamente realizada. Para garantir contato entre o filme e a solução de liberação, as amostras eram, após leitura, recolocadas na célula de Franz. Além disso, periodicamente, mais solução ausente de fármaco foi utilizada para completar o volume da célula e garantir contato do filme com o meio receptor. Os ensaios de liberação foram realizados em quadruplicata no Laboratório de Transferência de Massa da UFSC.

3.5.1 Simulação da liberação de diclofenaco em FCS

Para determinar os mecanismos de liberação do diclofenaco de sódio dos filmes 50A-D e 50A-BC-D os dados experimentais da cinética de liberação foram ajustados baseando-se no coeficiente de determinação (R^2). O *software* *ORIGIN* 8.5 foi utilizado para o ajuste da equação linear (Equação 7) e dos modelos não-lineares Korsmeyer-Peppas, Higuchi, e Peppas-Sahlin (Equação 6, Equação 8 e Equação 9, respectivamente) avaliando coeficiente de determinação (R^2) e calculando as constantes cinéticas.

Para efeitos comparativos, os coeficientes de difusão do diclofenaco em FCS foram determinado utilizando a Equação 3 (série da 2ª lei de Fick) e a Equação 5 (tempos curtos). A solução e ajuste da série da Equação 3 foi realizada no *software* MATLAB R2013a.

3.5.2 Quantificação da dosagem de diclofenaco liberado

A partir dos resultados obtidos no ensaio de liberação avaliou-se a dosagem de anti-inflamatório que se encontraria por cm^2 conforme método de Souza, Souza e Moraes (2016).

3.6 CARACTERIZAÇÃO

3.6.1 Aspecto visual

Os filmes foram caracterizados quanto ao seu aspecto visual por meio de fotografias (câmera Nikon, modelo Nsir D5500) avaliando-se sua homogeneidade (aspecto rugoso ou liso), continuidade, além de facilidade de manuseio e de desprendimento das placas.

3.6.2 Espessura (δ)

A espessura (δ) dos filmes foi determinada utilizando-se um micrômetro digital (Mitutoyo, MDC-25P, Japão) com precisão de 0,001 mm. Os resultados foram obtidos por meio da média aritmética de 10 leituras em pontos aleatórios de cada filme.

3.6.3 Conteúdo de umidade (U)

O conteúdo de umidade (U) foi obtido por método gravimétrico. Amostras (n=4) dos filmes foram acondicionadas em estufa com circulação de ar (TECNAL, TE-349/2, Brasil) a 105 °C até massa constante.

3.6.4 Propriedades mecânicas

As propriedades mecânicas de tensão de ruptura (σ), alongamento na ruptura (ϵ) e módulo de Young (E) foram obtidas segundo o método padrão ASTM D-882-95a. Para isso, ensaios foram realizados em Texturômetro TA.HD.plus (Stable Micro Systems SMD, Inglaterra) com célula de carga de 5 kgf utilizando velocidade de 0,75 mm/s e 60 mm de distância entre as garras. Dez amostras de dimensões 9,0 cm x 2,5 cm foram utilizadas. A partir das curvas de tensão x deformação obtidas em um microcomputador pelo software do equipamento, determinou-se a σ (MPa), o ϵ (%) e o E (MPa). Os experimentos foram realizados na Central de Análises do Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos da UFSC.

3.6.5 Ângulo de contato (θ)

As medidas de ângulo de contato (θ) foram conduzidas por um goniômetro (Ramé-Hart Instrument Co, Ramé-Hart 250, Alemanha) pelo método da gota sésil, o qual é baseado na determinação do ângulo formado entre a gota e a superfície da amostra. Uma gota de 1 μ L de água deionizada foi aplicada sobre a superfície do filme (1 cm x 2, 5 cm) utilizando uma micro seringa com graduação automática. A partir da imagem digitalizada da gota formada, o software realizou a determinação dos ângulos de contato. Os experimentos foram realizados em triplicata, sendo realizadas 5 medições em diferentes pontos de cada amostra, na Central de Análises do Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos da UFSC. As amostras foram afixadas em lamínulas de vidro com fita dupla face para que ficassem melhor estendidas.

3.6.6 Taxa de transmissão de vapor de água (TVA)

A taxa de transmissão de vapor de água (TVA) foi determinada pelo método gravimétrico seguindo a metodologia ASTM E96/E96M. Amostras (n=4) dos filmes foram afixadas em cápsulas de difusão de alumínio (31 cm²), sendo essas preenchidas com sílica-gel na sua parte inferior e seladas posteriormente. As cápsulas foram, então, acondicionadas em câmara com 75 % de umidade relativa. Medidas de ganho de massa pela cápsula de difusão foram feitas periodicamente com uso de balança analítica (Shimadzu, AY 220, Brasil). Pela Equação 11 calculou-se TVA.

$$TVA \text{ (g/dia} \cdot \text{m}^2\text{)} = \frac{G}{A} \quad (11)$$

Onde: G é o ganho de água da cápsula (g/dia) e A é a área da cápsula (m²).

3.6.7 Absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL)

A capacidade de absorção de fluidos (do inglês *fluid uptake capability*, FU) foi determinada utilizando água destilada e fluido corpóreo simulado (FCS) pelo método gravimétrico modificado descrito por Rodrigues et al. (2008). Amostras (n=4) de filme (4,5 cm x 2,5 cm) foram pesadas (M_{seco}) e imersas em 20 mL de cada fluido, sendo mantidas a 37 °C durante 24 h. Então, elas foram repesadas (M_{molhado}). O excesso de líquido na superfície dos filmes foi retirado mantendo-os em suspensão a 90 ° (na vertical) durante 30 s antes da pesagem de cada amostra. A Equação 12 foi utilizada para determinação de FU.

$$FU \text{ (g}_{\text{fluido}}/\text{g}_{\text{filme}}\text{)} = \frac{M_{\text{molhado}} - M_{\text{seco}}}{M_{\text{seco}}} \quad (12)$$

A perda de massa (do inglês *weight loss*, WL) foi mensurada em água destilada e em fluido corpóreo simulado. Filmes de 4,5 cm x 2,5 cm foram pesados (M₀) e acondicionados a 37 °C em 20 mL de cada fluido estudado. Após 7 dias, as amostras foram lavadas com água destilada duas vezes e, então, secadas a 105 °C durante 24 h em estufa de circulação de ar (TECNAL, TE-349/2, Brasil). Após secagem, os filmes foram pesados (M_f) (RODRIGUES et al., 2008), sendo considerada a fração de umidade dos filmes (u) .

Os experimentos foram realizados em quadruplicada. A WL foi calculada pela Equação 13, onde u é a fração de umidade dos filmes.

$$WL (\%) = 100 \cdot \frac{M_0 \cdot (1-u) - M_f}{M_0 \cdot (1-u)} \quad (13)$$

3.6.8 Análise termogravimétrica (TGA)

A partir das análises termogravimétricas (TGA) avaliou-se a estabilidade térmica dos filmes. Amostras de filmes (7 mg) foram acondicionadas em cápsulas de alumina e monitoradas em analisador termogravimétrico (NETZSCH, STA 449 F3 Jupiter, Alemanha) durante aquecimento gradativo de 10 °C/min até 900 °C. Utilizou-se atmosfera de nitrogênio (vazão de 40 mL/min). Os experimentos foram realizados, em duplicata, no Laboratório de Controle de Processos e de Polimerização (LCP/UFSC).

3.6.9 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier por reflexão total atenuada (FTIR-ATR)

A fim de verificar possíveis mudanças estruturais nos filmes com a presença de diclofenaco, análises de espectroscopia de infravermelho foram realizadas. As análises foram realizadas no Laboratório de Polímeros e Compósitos (POLICOM/UFSC) em um espectrofotômetro Bruker (modelo TENSOR 27, Reino Unido). Foram analisados espectros entre 500 a 4000 cm⁻¹ com resolução de 4 cm⁻¹ e acúmulo de 32 varreduras.

3.6.10 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise elementar qualitativa (EDS)

Os filmes foram avaliados quanto à microestrutura de sua superfície e de sua seção transversal (nesse último caso com prévia criação de fratura utilizando nitrogênio líquido). As amostras dos filmes de 1,0 cm x 0,5 cm foram afixadas em suportes cilíndricos de alumínio e, posteriormente, recobertas com uma fina camada de ouro por equipamento metalizador (Baltec, SCD 0005, Japão) para conferir condutividade.

As ampliações das imagens dos filmes sem fármaco foram observadas em microscópio eletrônico de varredura (JEOL, JSM-6390LV, Japão) do Laboratório Central de Microscopia Eletrônica (LCME/UFSC) com tensão de aceleração de 10 kV. Os filmes incorporados com fármaco foram analisados no Laboratório de

Caracterização Microestrutural (LCM/UFSC) com tensão de aceleração de 15 kV em microscópio (HITACHI, TM3030, Japão).

Um detector de energia de raios X, acoplado aos microscópios eletrônicos de varredura, permitiram realizar a análise elementar qualitativa dos filmes (EDS).

3.6.11 Análise estatística

As diferenças entre os resultados dos ensaios foram avaliadas por análise de variância (ANOVA) ao nível de 95 % de confiança, seguida de comparação pelo Teste de Tukey. O *software* STATISTICA *Ultimate Academic* (Starsoft Inc, EUA) foi utilizado para análise dos dados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse capítulo são apresentados os resultados obtidos no decorrer do presente estudo em relação a produção dos filmes em diferentes proporções de alginato e CMC e em bicamada (25A, 50A, 75A e 50A-BC) e com incorporação de diclofenaco de sódio (50A-D e 50A-BC-D). São apresentadas, também, suas respectivas caracterizações quanto às suas estruturas, propriedades mecânicas, de barreira e térmicas. A discussão dos resultados obtidos visa compreender e verificar como as proporções de cada polímero e a incorporação do fármaco influenciaram nas propriedades dos filmes visando aplicação como curativos. Além disso, é demonstrada a cinética de liberação do fármaco em meio líquido (FCS) e, também, avaliada sua simulação frente a modelos matemáticos para entendimento do mecanismo de liberação e sua dosagem.

4.1 FILMES COM DIFERENTES PROPORÇÕES DE ALGINATO E CMC E EM BICAMADA

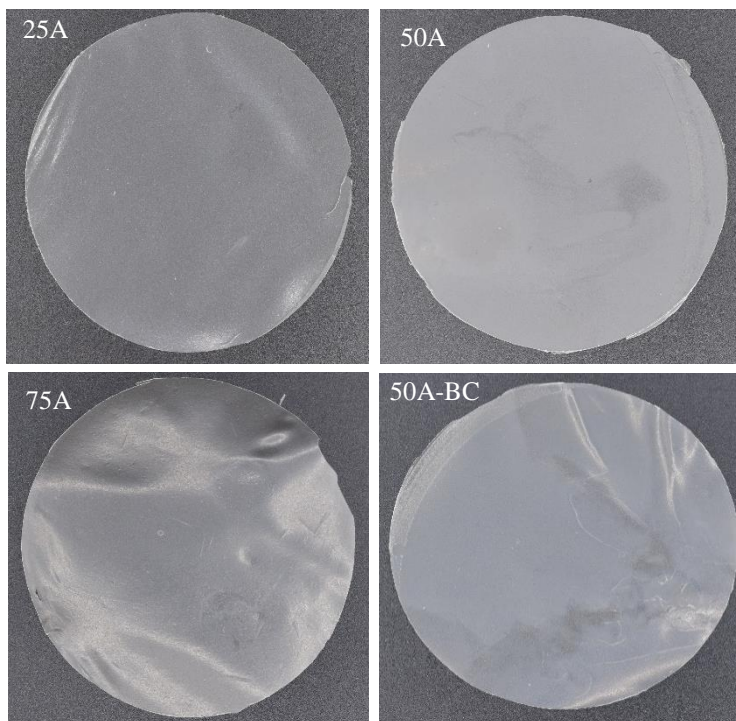
Os resultados dos filmes em uma camada e bicamada serão apresentados juntamente para facilitar a comparação. Contudo, apenas com a proporção 50A foi possível obter filmes em bicamada contínuos. Em testes preliminares, as proporções 25A e 75A não possibilitaram a confecção de filmes bicamada homogêneos e contínuos, sendo descartadas nas etapas seguintes do trabalho.

Na Figura 10 apresentam-se o aspecto visual dos filmes das blendas de alginato e CMC confeccionadas com as diferentes proporções de polímero e em bicamada (25A, 50A, 75A e 50A-BC).

Como pode-se observar, o filme com mais alginato, 75A, apresentou maior rugosidade que os filmes 50A e 25A (sendo o filme com aspecto mais liso o com mais CMC, 25A). Essa resposta já era esperada devido à maior reticulação do alginato nos filmes que continham maior quantidade desse polímero. Quando compara-se o filme em uma (50A) ou duas camadas (50A-BC), o primeiro é menos rugoso. Filmes feitos por Rezvanain et al. (2017) com blendas de pectina e alginato reticulado com Ca^{2+} encolheram em contato maior que 5 min na solução de sal (mesmo em baixas concentrações). Esse efeito não foi visualizado em nenhuma amostra do presente trabalho, evidenciado a necessidade de fixação das bordas na segunda etapa de secagem. De forma geral pode-se observar que os filmes são homogêneos, sem a presença de aglomerados ou

partículas não dissolvidas. Além disso, todos apresentaram facilidade de desprendimento das placas e de manuseio.

Figura 10: Aspecto visual dos filmes com diferentes proporções de alginato e CMC e em bicamada 25A, 50A, 75A e 50A-BC.



4.1.1 Espessura (δ) e propriedades mecânicas

A δ de um filme depende do método de preparação, quantidade de solução vertida no molde e, consequentemente, dos sólidos totais, e do nivelamento da superfície durante a secagem. Desse modo, para obter filmes com δ uniformes, a mesma quantidade de amostra deve ser utilizada em moldes sem inclinação (REZVANIAN; MOHD AMIN; NG, 2016). Na Tabela 3 estão apresentados os resultados da espessura dos filmes obtidos.

Pelos resultados apresentados na Tabela 3 pode-se observar que a δ de todos os filmes apresentou consistência, não havendo diferenças

significativas ($p < 0,05$) entre as diferentes proporções dos polímeros e também do filme em bicamada.

Tabela 3: Espessura dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.

Amostra	δ (mm)
25A	$0,112 \pm 0,005^a$
50A	$0,114 \pm 0,013^a$
75A	$0,122 \pm 0,011^a$
50A-BC	$0,115 \pm 0,010^a$

Média \pm desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Uma característica desejável em curativos é que esses sejam menores que a espessura da pele (BIERHALZ; WESTIN; MORAES, 2016). A espessura da derme da pele humana varia entre 0,5 e 2 mm e depende da idade, sexo e do local em que ela está presente (MA et al., 2001). Desse modo, todas as formulações se encontram na faixa de aplicabilidade de filmes como curativos em relação à sua espessura.

As propriedades mecânicas de um curativo são de extrema importância, pois esses materiais devem resistir a danos externos em seu armazenamento e uso (GAL; NUSSINOVITCH, 2009), além de necessitarem flexibilidade para aplicação sobre a pele (BOATENG et al., 2008). Na Tabela 4 são apresentados os resultados das propriedades mecânicas com diferentes proporções de alginato e CMC e em bicamada. Por sua vez, no Apêndice B estão apresentadas as curvas representativas de tensão-deformação obtidas.

Tabela 4: Propriedades mecânicas de tensão de ruptura (σ), alongamento (ϵ) e módulo de Young (E) dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.

Amostra	σ (MPa)	ϵ (%)	E (MPa)
25A	$18,26 \pm 2,69^c$	$62,03 \pm 6,21^a$	$90,31 \pm 5,71^c$
50A	$25,63 \pm 2,66^b$	$39,88 \pm 5,30^b$	$433,23 \pm 32,85^b$
75A	$34,27 \pm 3,16^a$	$17,90 \pm 3,12^c$	$841,96 \pm 47,36^a$
50A-BC	$25,44 \pm 3,92^b$	$36,04 \pm 4,85^b$	$495,92 \pm 87,91^b$

Média \pm desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Os dados da Tabela 4 demonstram que, com o aumento da quantidade de alginato (e consequente diminuição de CMC) nos filmes, há aumento de sua rigidez e tensão de ruptura, enquanto sua deformação diminui. Esses resultados estão relacionados à reticulação apenas do alginato (com CaCl_2), das propriedades de ambos os polímeros e da presença de glicerol. Ainda, filmes feitos a partir de biopolímeros sem uso ou contendo pouca concentração (inferior a 10 % m/m) de glicerol tendem à ser duros, frágeis e quebradiços, sendo essas as grandes dificuldades de seu uso como curativos. Já filmes com alta concentração de plastificantes apresentam aspecto pegajoso, sendo extremamente elásticos e de difícil manuseio (BOATENG et al., 2009). A proporção 1:2 (polímeros: glicerol) utilizado no presente trabalho demonstrou efeito positivo sobre as propriedades mecânicas dos filmes, além de não formar filmes difíceis de manusear e utilizar.

O efeito da reticulação em filmes de alginato para uso como curativos foi evidenciado por Momoh et al. (2015). Os autores avaliaram filmes de alginato (1 % m/v) com relação de alginato: glicerol 1:2 e obtiveram alongamento de 38,84 % e tensão de ruptura de 6,12 MPa: valores diferentes do presente trabalho (menor σ e maior ε que o filme 75A). Em seu trabalho, Bierhalz et al. (2014) produziram filmes de alginato reticulados com CaCl_2 da mesma forma do presente trabalho e utilizaram glicerol como plastificante. Os autores obtiveram σ de 94,10 MPa e ε de 5,38 %. A reticulação do alginato tende a rearranjar as cadeias poliméricas em formas mais estáveis e organizadas, elevando sua tensão de ruptura e rigidez (e consequente diminuição sua flexibilidade) (RHIM, 2004). Comparando as propriedades mecânicas dos filmes de alginato com de CMC observa-se a maior flexibilidade dos materiais feitos com o segundo polímero. Por exemplo, Boateng et al. (2009) obteve ε de 80 %, E de 0,6 MPa e força de ruptura de 7,9 N utilizando proporção de 2:3 CMC: glicerol. Com esses resultados pode-se afirmar que a blenda desses biopolímeros, de forma geral, melhorou as propriedades mecânicas dos filmes frente à filmes compostos de apenas alginato ou CMC.

As propriedades mecânicas de filmes das blendas dos polímeros de estudo foram avaliadas em outros três trabalhos. O primeiro, publicado em 2008 por Tong, Xiao e Lim, avaliou duas proporções dos polímeros mantendo a mesma concentração de pululano (outro biopolímero). Os autores não observaram variação de σ e ε nas diferentes na proporção de alginato e de CMC. O efeito do glicerol foi mais evidente: na ausência de glicerol os filmes apresentaram maior σ e menor ε . Esses resultados foram contraditórios aos do presente trabalho, que demonstram que houve

diferença significativa ($p > 0,05$) com a variação de ambos os polímeros. Esse fato pode ter ocorrido devido à maior concentração de pululano que influenciou mais as propriedades mecânicas que os outros dois polímeros. Já em outro estudo, esse sem uso de nenhum plastificante, Yadav, Rhee e Park (2014) obtiveram, aproximadamente, 73 MPa para σ , 45 % para ϵ e 1800 MPa para E em filmes blenda contendo 75 % de alginato e 25 % de CMC. Os valores observados por esses são superiores quando comparados com a amostra 75A, demonstrando novamente os efeitos mistos da reticulação e uso de plastificantes nos filmes. As propriedades mecânicas do filme 75A foram similares ao encontrado no trabalho de Han, Yu e Wang (2017): os filmes reticulados com CaCl_2 e adicionados de glicerol feitos com 75 % de alginato e 25 % de CMC obtiveram 32,10 MPa (σ) e 20,07 % (ϵ).

Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) para os filmes 50A e 50A-BC. Esse fato se deve por essas formulações apresentarem as mesmas concentrações dos polímeros e de glicerol, além de não demonstrarem diferenças no processo de reticulação. Além disso, não apresentaram diferenças de espessura. Com esses resultados, pode-se afirmar que esses filmes ficaram homogêneos e sem separação de fases. Nos trabalhos de Thu, Zulfakar e Ng (2012) e Ng e Tan (2015) foram produzidos filmes em bicamada com alginato e gelatina. Esses autores observaram diferenças significativas nas espessuras dos filmes o que também acarretou numa diferença no alongamento (o que não foi visualizado no presente trabalho). Entretanto, em ambos os estudos não foi observada diferença na σ entre os filmes produzidos com ou duas camadas.

Quanto ao uso de filmes como curativo, estes devem apresentar propriedades físicas similares ao tecido lesionado. Na pele, a σ é aproximadamente 21 MPa. Assim, valores próximos podem ser utilizados para o tratamento de feridas (MA et al., 2001; NÍ ANNAIDH et al., 2012). Já seus valores de E e ϵ variam entre 4,6 – 83,3 MPa e 35 - 115 % (FIGUEIRA et al., 2016). Dessa maneira, os filmes 50A e 50A-BC são os que apresentam valores mais próximos, sendo mais indicados para aplicação como curativos frente às outras formulações. Além disso, a flexibilidade desses filmes pode ser suficientemente alta para sua aplicação sobre a pele em diferentes locais, até naqueles de mais difícil aplicação, como joelhos e cotovelos (BOATENG et al., 2008).

4.1.2 Taxa de transmissão de vapor de água (TVA), conteúdo de umidade (U) e ângulo de contato da água (θ).

Um curativo ideal deve permitir a TVA e essa deve ser superior ao tecido aplicado. Os valores dessa propriedade na pele sem ferida, com queimadura de primeiro grau e com ferida granulosa são, respectivamente, 204,0, 278,4 e 5138,4 g/m².d (LAMKE; NILSSON; REITHNER, 1977). Materiais com baixa TVA podem causar problemas devido à acumulação de exsudatos nas feridas: fazer contrapressão devido à resistência do material a transmitir vapor, causando dores ao paciente; vazamento dos exsudatos não absorvidos que, por sua vez, podem macerar tecidos saudáveis próximos a ferida, causando desconforto; e exposição da ferida pela soltura das extremidades do curativo acarretando em desidratação e possibilidade de infecção (QUEEN et al., 1987). Já altos valores de TVA podem causar desidratação da ferida, dificultando a cicatrização.

Na Tabela 5 apresentam-se os resultados de TVA, U e θ dos filmes com diferentes proporções dos polímeros e em bicamada.

Tabela 5: Transmissão de vapor de água (TVA), conteúdo de umidade (U) e ângulo de contato (θ) para os filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.

Amostra	TVA (g/m ² .d)	U (%)	θ (°)
25A	161,29 ± 13,89 ^b	31,50 ± 1,55 ^a	42,4 ± 1,5 ^a
50A	142,97 ± 4,54 ^{bc}	27,17 ± 3,10 ^{ab}	43,3 ± 2,8 ^a
75A	137,29 ± 6,58 ^c	23,23 ± 1,21 ^b	41,4 ± 5,9 ^a
50A-BC	297,03 ± 3,97 ^a	27,50 ± 4,61 ^{ab}	40,9 ± 2,8 ^a

Média ± desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Conforme pode-se observar na Tabela 5 houve uma tendência nos valores de TVA e U: quanto menor a concentração de alginato nos filmes maiores foram os valores obtidos. Isso se deve a reticulação do alginato, que diminui os espaços entre as cadeias, causando impedimento da passagem de água ou sua retenção nos filmes. Os valores também estão relacionados a alta característica hidrofílica da CMC. Apesar da presença de alta concentração de glicerol no presente trabalho, esse não foi suficiente para superar o efeito da reticulação no fechamento dos espaços intermoleculares dos polímeros. De forma geral, as diferentes

formulações estudadas apresentaram valores de TVA abaixo do desejado para aplicação como curativos, tendo apenas o filme em bicamada (50A-BC) um valor considerado aplicável.

Os valores de TVA são relacionados com as características estruturais do material (porosidade, espessura, cristalinidade) e das propriedades químicas do material do qual é feito (ELSNER; ZILBERMAN, 2010). Assim, a diferença de TVA entre os filmes 50A e 50A-BC provavelmente ocorreu pela mudança de alguma morfologia ou porosidade em maior quantidade no filme em bicamada. Isso pode ser consequência da reticulação ter ocorrido de modo diferenciado entre as camadas sobrepostas do filme em bicamada, permitindo maior transmissão de vapor de água.

Como o presente trabalho apresentou diferenças significativas ($p > 0,05$) quanto à TVA variando-se a concentração de cada polímero, os estudos variando a proporção de quitosana e alginato de Bierhalz e Moraes (2016) também apresentaram essa mesma tendência nos valores de TVA pela variação dos polímeros. Por exemplo, na proporção de 1:1 (alginato:quitosana) os autores obtiveram 495,79 g/m².d contra 523,68 g/m².d na proporção 3:1. Os autores consideraram a possibilidade de uso desse curativo apenas em queimaduras de primeiro grau: os filmes obtidos no presente trabalho também se enquadram na aplicação nesse tipo de feridas. Wang et al. (2017) consideraram o valor de 656 g/m².d de TVA de seu curativo em bicamada de submucosa intestinal suficientemente alto para aplicação em feridas. Os resultados encontrados no presente trabalho apesar de serem considerados abaixo do desejado (uma característica de curativos em forma de filme, conforme item 2.4.1) ainda podem ser aplicados em ferimentos agudos, em avançado estágio de cicatrização, de moderada exsudação ou em queimaduras de primeiro grau. Vale ressaltar que há uma grande faixa de TVA em curativos comerciais. Por exemplo, desde 50 (Vigilon®, Bard) até 6512 g/m².d (Biofilm®, CliniMed Ltd.) (WU et al., 1995), sendo que nem todos são indicados para uso. Entre todos os curativos estudados, o filme 50A-BC foi o que apresentou melhor propriedade quanto a TVA para aplicação como curativo.

A análise dos resultados de conteúdo de umidade (U) da Tabela 5 indica que os filmes com mais alginato apresentam menor umidade do que aqueles contendo maiores proporções de CMC. Esse resultado está de acordo com, por exemplo, Bierhalz et al. (2014), que obtiveram em seus filmes de alginato, glicerol e natamicina, com reticulação em duas etapas com CaCl₂, umidade próxima à amostra 75A (23,63 %). O mais

alto conteúdo de umidade também é esperado em filmes de CMC, como por exemplo, 26,18 % em filmes de CMC contendo glicerol (GHANBARZADEH; ALMASI, 2011). Comparando os filmes em uma (50A) e duas camadas (50A-BC), não houve diferença significativa ($p < 0,05$) em relação à U, resultado provavelmente decorrente pelo fato de não haver diferença na composição desse filmes.

Fatores como a reticulação e a concentração de glicerol afetam a quantidade de água contida em um filme (GAO; POLLET; AVÉROUS, 2017). Han, Yu e Wang (2017) demonstraram em filmes em blenda de alginato e CMC que a reticulação diminui a U mesmo em altas concentrações de glicerol. Os autores obtiveram 18,02 % de umidade em seus filmes contendo 75 % de alginato e 25 % de CMC, além de 5 % de glicerol. Esse efeito sobreposto da reticulação explica a diferença entre os resultados dos autores e da amostra 75A: os autores realizaram prévia reticulação com utilização de 1,5 g de CaCl_2 (maior concentração que presente estudo).

O outro resultado demonstrando interação filmes-água é quanto ao ângulo de contato. Materiais com ângulos de contato de água abaixo de 90° são considerados como hidrofílicos enquanto que os que possuem ângulos superiores a 90° são considerados hidrofóbicos (JUNG; BHUSHAN, 2006). A hidrofiliidade é importante para assegurar um rápido efeito terapêutico e uma rápida absorção de exsudatos nos tecidos (TONCHEVA et al., 2013). Além disso, a característica hidrofílica apresenta vantagens como na manutenção do ambiente úmido, alta taxa de adsorção de sangue ou exsudato (OH et al., 2013) e alta molhabilidade, a qual acarreta em uma melhor absorção de água e capacidade de erosão (PHAECHAMUD; ISSARAYUNGYUEN; PICHAYAKORN, 2016). Ângulos de contato de água menores que 90° indicam que a superfície da ferida é favorável à umidade enquanto que valores superiores a 90° indicam que é desfavorável (YUAN; LEE, 2013 apud. σINCA et al., 2017), demonstrando que todos os filmes do presente trabalho são favoráveis e dependentes da umidade.

Pelo fato de ambos os polímeros serem hidrofílicos e a formulação ser ausente de moléculas hidrofóbicas, os resultados de θ não variaram entre as amostras, tendo todas as amostras características hidrofílicas, como apresentado na Tabela 5. Resultados similares foram encontrados em filmes de alginato ou de CMC ou blenda desses (BIERHALZ et al., 2013; YADAV; RHEE; PARK, 2014; MAVER et al., 2015; NOSHIRVANI et al., 2017b).

4.1.3 Absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL)

Os resultados de FU e WL em água e FCS são apresentados na Tabela 6 para os filmes com diferentes proporções de alginato e CMC e do filme em bicamada.

Tabela 6: Capacidade de absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL) dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.

Amostra	FU - H ₂ O (g H ₂ O /g filme)	FU - FCS (g FCS /g filme)	WL – H ₂ O (%)	WL - FCS (%)
25A	14,7 ± 1,6 ^a	27,1 ± 0,8 ^a	74,7 ± 3,9 ^a	73,2 ± 3,0 ^a
50A	6,0 ± 0,1 ^b	11,7 ± 0,7 ^b	57,4 ± 4,7 ^c	44,3 ± 3,3 ^c
75A	2,8 ± 0,4 ^c	6,9 ± 0,6 ^c	46,9 ± 4,6 ^d	33,6 ± 4,2 ^d
50A-BC	6,3 ± 0,3 ^b	12,0 ± 0,3 ^b	66,4 ± 2,1 ^b	56,8 ± 2,1 ^b

Média ± desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

A análise de FU é realizada para determinar como um material designado para ser curativo atua na retenção e intumescimento de fluidos em condições extremas daquelas encontradas *in vivo*. É um teste que, como a TVA, demonstra a capacidade de um curativo absorver exsudatos presentes em excesso nas lesões. A FU influencia as trocas gasosas, a absorção de exsudatos e a liberação de fármacos (BOATENG et al., 2008).

Conforme os resultados, pode-se observar que o filme 25A apresentou melhor FU. Esse resultado já era esperado visto que a CMC é conhecida por ser um polímero que apresenta uma alta capacidade de absorção de fluidos. Além disso, dependendo do fluido utilizado, o polímero pode interagir sua matriz com íons presentes na solução e alterar ainda mais sua capacidade de reter fluidos internamente (GUAN et al., 2017; KLINPITUKSA; KOSAIYAKANON, 2017). Por exemplo, um compósito de CMC e poliácrlato de sódio apresentou capacidade de absorção de 195 g H₂O/g polímero (KUMAR; NEGI, 2017).

Filmes de alginato tendem a apresentar baixos valores de FU, ainda mais quando reticulados, uma vez que o menor espaçamento entre as cadeias poliméricas decorrente da reticulação diminui os espaços para retenção de moléculas dos fluidos. O uso da blenda melhorou FU quando

comparados a filmes de alginato (BIERHALZ et al., 2014; REZVANIAN; MOHD AMIN; NG, 2016), demonstrando os efeitos positivos da incorporação de CMC aos filmes. Observando os resultados da Tabela 6 observa-se aumento de FU no FCS quando comparado com a H₂O. Essa diferença se deve pela presença de sais no segundo fluido, que podem interagir ionicamente com os polímeros, permanecendo mais retidos na matriz polimérica (BIERHALZ; MORAES, 2017), acarretando em maior FU para o fluido contendo o sal.

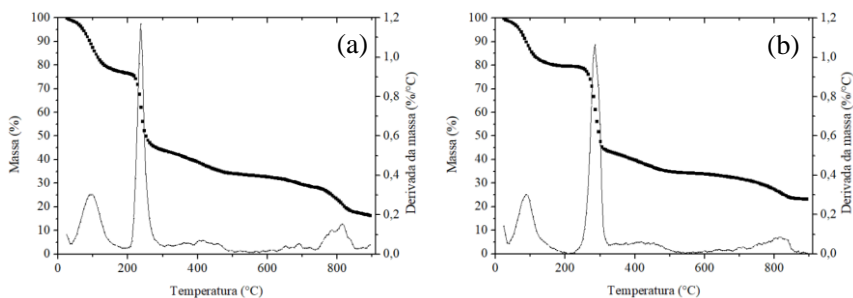
Os valores de FU encontrados são similares a dois outros trabalhos que demonstraram que essa faixa já é considerada boa para uso como curativos. No primeiro estudo um filme em bicamada de colágeno teve capacidade de absorver 9,5 g PBS/g filme, sendo considerado que esse curativo é promissor quanto à retenção de fluidos em sua matriz (SRIPRIYA; KUMAR; SEHGAL, 2004). Já Rodrigues et al. (2008) estudaram membranas de alginato e quitosana para aplicação com curativos. Em seu trabalho, os autores determinaram que a faixa obtida de absorção de água de 11-19 g H₂O/g filme em suas membranas demonstra que essas são efetivas absorvedoras de água. Desse modo os filmes 25A, 50A e 50A-BC demonstraram excelentes capacidades de absorção de fluidos em suas matrizes poliméricas, com possível aplicabilidade como curativos.

A WL tanto em água quanto em FCS teve a seguinte tendência: 25A>50A>50A-BC>75A. Com esses resultados observa-se que os filmes contendo mais CMC se desfazem com maior facilidade do que com mais alginato. Esse resultado se dá pela reticulação ocorrer apenas com o alginato, diminuindo sua solubilidade em água. Apesar disso, altos valores de WL foram encontrados, os quais não são desejáveis. Uma das possíveis explicações para isso é pela alta concentração de glicerol. Apesar de altas concentrações de plastificante melhorarem propriedades mecânicas e TVA, os plastificantes podem ser lixiviados em água. Como essas moléculas estruturam a união dos filmes, com a solubilização do glicerol, os filmes tendem a se desfazer no solvente, ocorrendo quebras e ressolubilização dos polímeros. Como pode-se observar na Tabela 6 e o que também foi relatado por Rodrigues et al. (2008), há uma relação entre FU e WL: quanto maior a FU maior será a WL. Ainda, Bierhalz e Moraes (2017) comentaram que o uso de fluidos com sais pode desestabilizar as matrizes de alginato, aumentando sua WL. O oposto foi verificado aqui: houve maior WL para H₂O que para FCS. Isso se deve ao FCS conter CaCl₂ o qual promove (e garante a estabilidade) da reticulação do filme.

4.1.4 Termogravimetria (TGA)

A análise de TGA foi realizada para avaliar a influência das diferentes proporções de cada polímero no processo de decomposição térmica dos filmes. Para comparar os filmes obtidos com cada polímero puro, na Figura 11 são apresentados os termogramas dos sais sódicos de alginato e CMC. Para facilitar a visualização, os picos de inflexão (termogravimetria derivativa, DTG) foram sobrepostos nas curvas. Esses pontos indicam a temperatura à qual ocorreu maior variação da massa.

Figura 11: Termogramas ((■) massa e (—) derivada da massa) dos polímeros em pó alginato (a) e CMC (b).



Analisando as Figura 11a e 10b pode-se observar que os polímeros apresentaram quatro eventos térmicos, esses sumarizados na Tabela 7.

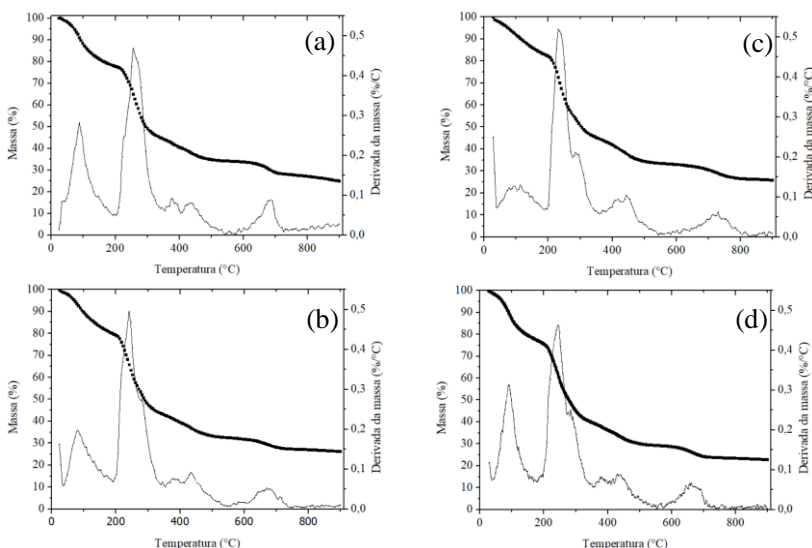
Para ambos os polímeros, os eventos abaixo de 200 °C (T_1) estão relacionados com a desidratação do material. O evento T_2 está associado com a decomposição dos polissacarídeos. No caso do alginato, nessa faixa de temperatura ocorre a degradação por desidratação dos anéis sacarídeos, quebra das ligações C-H e das ligações glicosídicas C-O-C da cadeia principal do alginato. Na faixa de 400 °C é sugerida a formação de resíduos carbonáceos como Na_2CO_3 . A decomposição desse carbonato, e liberação de CO_2 , se deu próxima a 800 °C, caracterizando o evento T_3 . A DTG_2 de degradação encontrada foi 237 °C, similar aos trabalhos de Siddaramaiah et al. (2008) (235 °C) e Bierhalz e Moraes (2016) (246 °C), por exemplo.

A DTG_2 de degradação da CMC na forma de sal sódico foi 285,2 °C, similar aos valores de 287,0 e 290,3 °C encontrados por, respectivamente, Xiao et al. (2001) e Tan et al. (2017). O evento T_2 do polímero CMC ocorre devido à perda de CO_2 do polissacarídeo. A

presença de grupos COO^- causam descarboxilação nessa faixa de temperatura (BISWAL; SINGH, 2004). A faixa em T_3 se deve também à formação de resíduos carbonáceos decorrentes da pirólise.

Os resultados de TGA para os filmes com diferentes proporções de alginato e CMC e em bicamada estão apresentados como termogramas na Figura 12 e seus eventos térmicos na Tabela 8. (As curvas comparativas de TGA são encontradas no Apêndice C)

Figura 12: Termogramas ((■) massa e (—) derivada da massa) dos filmes 25A (a), 50A (b), 75A (c) e 50A-BC (d)



As maiores perdas de massa para todos os filmes foram encontradas na faixa T_2 : 32,8 % para 25A, 36,8 % para 50A, 37,4% para 75A e 38,0 % para 50A-BC. Respectivamente para esses filmes as DTG_2 foram 255,3, 240,9, 230,7 e 243,8 °C. O valor encontrado para os filmes contendo 50 % de cada polímero é muito próximo ao encontrado na blenda de mesma proporção, 241 °C, por Yadav, Rhee e Park (2014).

Pode-se observar que, com aumento da proporção de alginato, as faixas de temperatura de degradação diminuiram. Este efeito era esperado, uma vez que a temperatura de degradação desse polímero é menor quando comparada a da CMC. Os picos tendem a se deslocar para o valor de degradação do polímero em maior quantidade (YADAV; RHEE; PARK, 2014). A presença de um único pico nas blends

poliméricas indica que não houve separação de fases, demonstrando homogeneidade nos filmes produzidos. Os valores de massa residual em 900 °C, como nos polímeros puros, devem-se a degradação incompleta de compostos inorgânicos presentes em cada polímero, como Na_2CO_3 e Na_2O que foram sintetizados nos eventos térmicos de menor temperatura (SOARES et al., 2004). A perda de massa obtida no evento T_1 (desidratação) corrobora com os valores obtidos para U (Tabela 5), seguindo a tendência: 25A > 50A e 50A-BC > 75A.

Tabela 7: Eventos termogravimétricos (T_n) dos polímeros alginato e CMC.

Polímero	T_1 (°C)	Perda de massa em T_1 (%)	T_2 (°C)	T_3 (°C)	T_4 (°C)	Resíduo à 900 °C (%)
Alginato	29,1 – 192,1	23,1	192,1 - 305,8	305,8 – 478,7	740,7 – 859,3	16,5
CMC	33,2 – 201,2	20,6	201,2 – 334,5	334,5 – 478,0	730,0 – 868,4	23,6

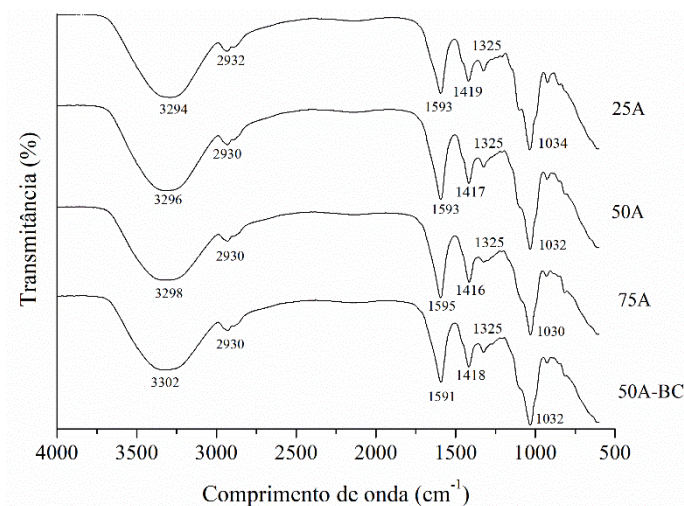
Tabela 8: Eventos termogravimétricos (T_n) dos filmes em diferentes proporções de alginato e CMC e do filme em bicamada.

Amostra	T_1 (°C)	Perda de massa em T_1 (%)	T_2 (°C)	T_3 (°C)	T_4 (°C)	Resíduo à 900 °C (%)
25A	32,9 - 215,8	23,1	215,8 - 354,1	354,1 – 541,9	541,9 – 719,8	25,0
50A	33,4 – 201,4	21,0	201,4 – 354,6	354,6 – 557,2	557,2 – 745,0	26,4
75A	38,0 – 201,1	17,9	201,1 – 359,2	359,2 – 551,9	551,9 – 813,9	25,9
50A-BC	34,0 – 179,6	22,1	179,6 – 359,8	359,8 – 574,7	574,7 – 752,5	22,9

4.1.5 FTIR-ATR

Na Figura 13 apresentam-se os espectros de FTIR dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.

Figura 13: Espectros de FTIR dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.



Em cada amostra foi possível observar cinco picos distintos. As bandas entre 3200-3500 cm^{-1} são relacionadas às vibrações de estiramento de grupos -OH (WANG et al., 2007; CHANG et al., 2010; LI et al., 2012). Já as vibrações dos íons carboxílicos (COO^-) são observadas em duas picos distintos: estiramento assimétrico em torno de 1593 cm^{-1} e estiramento simétrico em 1418 cm^{-1} (ROKHADE et al., 2006; SWAMY et al., 2012; MUKHOPADHYAY et al., 2013)

Menores picos foram observados nas bandas próximas a 2930 e 1325 cm^{-1} . A primeira banda está relacionada à vibração por estiramento por grupos saturados de C-H (REN et al., 2016) e a segunda à vibração por flexão dos grupos -OH (KUILA; RAY, 2014). O último pico, em torno de 1032 cm^{-1} , é relacionado ao estiramento vibracional simétrico de grupos C-O-C (REN et al., 2016).

Os picos observados estão de acordo com os resultados de outros autores em materiais à base de alginato e CMC (MÜLLER; SANTOS; BRIGIDO, 2011; KUILA; RAY, 2014; SWAMY; YUN, 2015; REN et al., 2016). Observando os picos obtidos para os polímeros puros

(Apêndice D), é possível notar que os filmes apresentaram os picos característicos de ambos os polímeros. À não mudança dos picos entre essas amostras de filmes pode ser explicada pelo fato dos picos do alginato e da CMC serem muito próximos, havendo sobreposição, ou pela pequena diferença da quantidade de cada polímero nas amostras. Essas sobreposições podem indicar interações eletrostáticas entre vários grupos funcionais dos polímeros nas blendas (KUILA; RAY, 2014), principalmente por ligações de hidrogênio.

4.1.6 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise elementar qualitativa (EDS)

Na Figura 14 estão apresentadas as micrografias obtidas no MEV para a superfície e seção transversal dos filmes. Analisando as fotos, pode-se observar que o filme 25A apresentou maior número de heterogeneidades (presença de rachaduras) na sua microestrutura e que essa concentração decaiu nas outras formulações, sendo menor no filme 75A. Esses cristais provavelmente são formados pelo excesso de íons Ca^{2+} que não reticularam a matriz polimérica e, mesmo após a lavagem das amostras, não foram eliminados. Comparando-se os filmes 50A e 50A-BC visualiza-se que suas superfícies e seções transversais são muito similares. Na análise da seção transversal do filme 50A-BC (Figura 14) é possível visualizar a estrutura em bicamada (em destaque) pelas diferentes estruturas nas camadas superior e inferior. Essa diferenciação entre as camadas pode justificar o aumento de TVA do filme em bicamada quando comparado ao monocamada.

Quanto à composição, a hipótese dos cristais serem Ca^{2+} foi confirmada com uso da análise elementar qualitativa (EDS) que identificou os pontos brancos como íons Ca^{2+} , conforme a Tabela 9. Resultados similares foram encontrados em filmes de alginato reticulados com bário de Bierhalz et al. (2014), onde cristais de íons Ba^{2+} permaneceram sob a superfície das amostras.

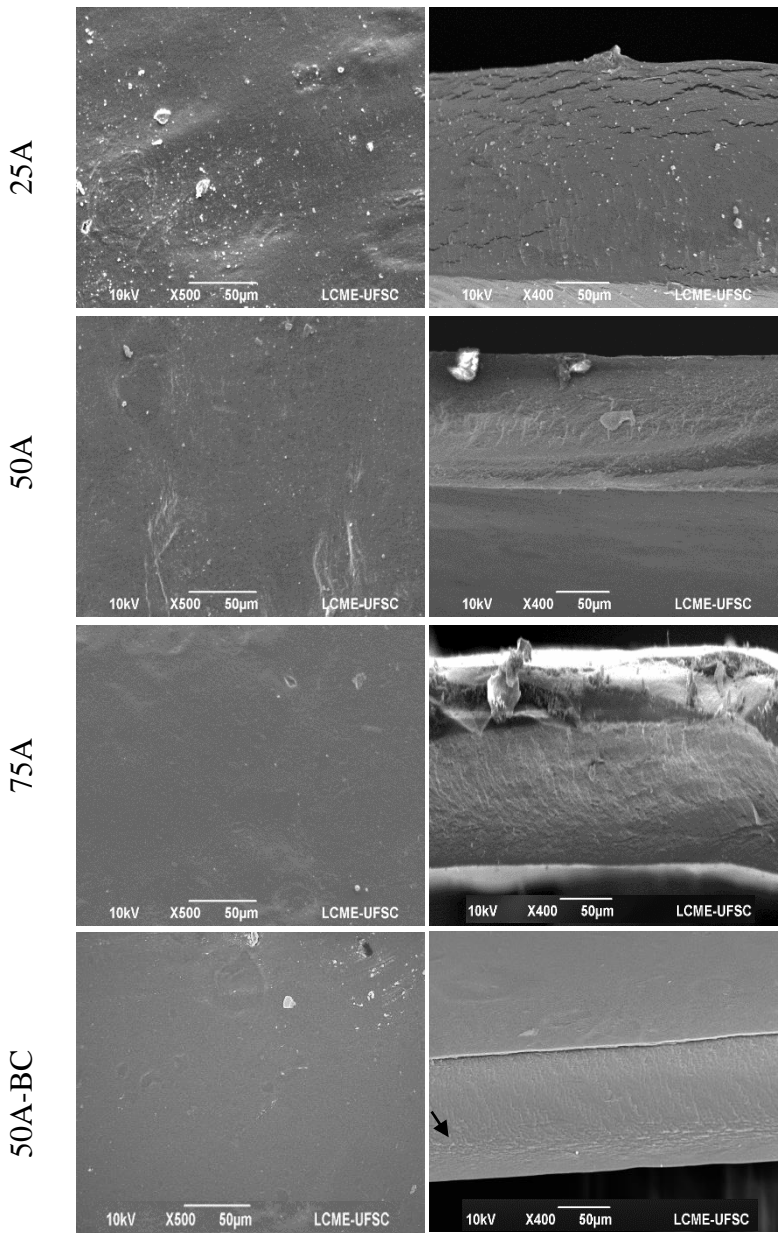
Tabela 9: Análise elementar qualitativa (EDS) dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.

Amostra	C (%)	O (%)	Ca (%)	Na (%)
25A	$47,2 \pm 1,2$	$34,0 \pm 1,3$	$16,5 \pm 0,6$	$2,3 \pm 0,5$
50A	$47,3 \pm 1,1$	$33,6 \pm 1,2$	$17,7 \pm 0,6$	$1,4 \pm 0,6$
75A	$45,7 \pm 1,3$	$30,8 \pm 1,6$	$22,5 \pm 0,8$	$1,0 \pm 0,2$
50A-BC	$45,8 \pm 1,7$	$35,3 \pm 1,6$	$17,7 \pm 0,6$	$1,2 \pm 0,1$

Altas concentrações de glicerol podem acarretar na separação de fases em blendas poliméricas (BOATENG et al., 2009). As diferentes formulações demonstraram aspecto homogêneo em sua superfície, demonstrando formação de um único material pela blenda. Apesar da proporção de polímero:glicerol utilizada 1:2 não houve nenhuma separação de fase entre os polímeros nas blendas, demonstrando que essa é uma boa proporção para ser utilizada em filmes de blenda de alginato e CMC.

Analisando as seções transversais pode-se observar que o aumento da proporção de alginato formou filmes mais rugosos. Esse aumento pode ter ocorrido pela ausência de fortes interações entre os polímeros. A ausência de poros nas estruturas é favorável para aplicação como curativos, pois assim previne-se penetrações diretas de micro-organismos nos ferimentos (BUENO et al., 2014).

Figura 14: Micrografias das superfícies (esquerda) e seção transversal (direita) dos filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.



4.1.7 Considerações parciais quanto às proporções de cada polímero e o filme bicamada

A partir dos resultados obtidos no item 4.1 foi possível observar a formação de filmes homogêneos (sem formação de aglomerados ou com partículas), contínuos (sem regiões quebradiças ou com rupturas), de fácil desprendimento das placas e de bom manuseio em todas as proporções estudadas: 25A, 50A, 75A e 50A-BC. Essa homogeneidade foi confirmada pelas análises de suas micrografias (MEV) e características térmicas (TGA). Todos os filmes estudados apresentaram espessuras desejadas para aplicação como curativo, entre 0,114 e 0,122 mm. Quanto as propriedades mecânicas, pôde-se observar uma tendência dos efeitos de cada polímero: o filme 25A (que continha mais CMC e menos alginato reticulado) foi mais flexível e menos resistente quando comparado ao filme 75A. Conforme explanado, o uso de blendas melhorou consideravelmente as propriedades mecânicas de filmes com alginato, que tendem a ter alta rigidez e baixa flexibilidade, indesejáveis para aplicação como curativos. Todos os filmes apresentaram características hidrofílicas, entretanto mesmo variando-se a proporção de cada polímero, os filmes tiveram baixos valores de TVA. Isso demonstra, juntamente com FU, que a reticulação do alginato influencia fortemente na respiração da ferida e na sua capacidade de absorção exsudatos. Contudo, o filme em bicamada 50A-BC apresentou maior TVA, provavelmente devido à uma reticulação diferenciada (menor) entre as camadas desse filme.

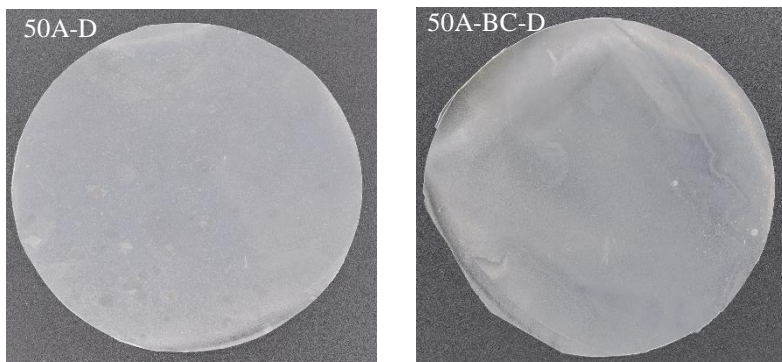
Dentre os filmes estudados, pôde-se observar que a união de alginato e CMC nas mesmas proporções tendeu a formar filmes que apresentassem as características desejadas de cada polímero (e diminuíssem suas desvantagens quanto à aplicação como curativos). Os filmes estudados se encontraram adequados para aplicações em queimaduras de primeiro grau, ferimentos superficiais, de baixa exsudação ou em avançado estado de cicatrização, sendo os mais indicados os filmes 50A e 50A-BC. Nos filmes selecionados foram realizadas a incorporação e liberação de diclofenaco de sódio.

4.2 FILMES INCORPORADOS COM DICLOFENACO

4.2.1 Caracterização

A incorporação de diclofenaco de sódio nos filmes influenciou seu aspecto, conforme pode-se observar na Figura 15: os filmes apresentaram cristais de diclofenaco distribuídos em sua superfície.

Figura 15: Aspecto visual dos filmes 50A-D e 50A-BC-D.



Em ambas formulações, as soluções filmogênicas não apresentaram presença de partículas não dissolvidas, sendo consideradas homogêneas. Entretanto, durante o processo de secagem e formação dos filmes, cristais de diclofenaco foram observados nas estruturas dos materiais formados. Essa formação de cristais se deu, basicamente, pela baixa solubilidade do fármaco na água. Esse fenômeno também foi observado por Uz e Altinkaya (2011) em seus filmes de contendo sorbato de potássio. O mesmo mecanismo de formação de cristais de sorbato de potássio pode explicar o surgimento de cristais de diclofenaco: a remoção da água durante a secagem dos filmes faz com que surjam poros na matriz polimérica que, por sua vez, permitem que moléculas de diclofenaco consigam penetrá-los. Por fim, devido à supersaturação, há o aparecimento e crescimento de cristais de anti-inflamatório nesses interstícios.

O surgimento de cristais também foi evidenciado em outros estudos. Por exemplo, Bierhalz et al. (2013) visualizou cristais de natamicina na superfície de seus filmes à base de alginato. Em outro

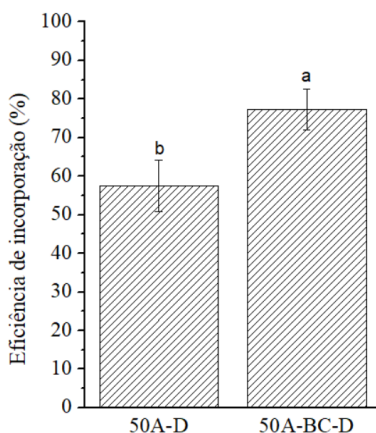
estudo, de Thu e Ng (2013), cristais micro agregados de ibuprofeno foram observados nos seus filmes em bicamada de alginato e gelatina.

Novamente, o filme em uma camada (50A-D) apresentou aspecto menos rugoso que o filme em bicamada (50A-BC-D). Comparando os filmes com os obtidos sem incorporação de diclofenaco (Figura 10) observa-se que os filmes com o fármaco são mais opacos e com aparência mais esbranquiçada, além da presença de micro cristais do fármaco. Um dos problemas da presença dos micro cristais está na menor homogeneidade do fármaco no filme, como observa-se na Figura 15.

4.2.1.1 Eficiência de incorporação de diclofenaco nos filmes

O conhecimento da concentração final de fármaco presente no filme é importante, pois, além de avaliar a quantidade de fármaco que foi perdida, também possibilita determinar quanto de fármaco poderá ser liberado para o meio no qual o filme estiver em contato. Na Figura 16 apresentam-se os rendimentos de incorporação de diclofenaco nos filmes 50A-D e 50A-BC-D

Figura 16: Comparação da eficiência de incorporação do diclofenaco nos filmes 50A-D e 50A-BC-D.



Letras diferentes indicam que houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Visualizando a Figura 16 pode-se observar que o filme 50A-D apresentou menor eficiência de incorporação ($57,49 \% \pm 6,69 \%$)

comparado ao filme 50A-BC-D ($77,31 \% \pm 5,34 \%$). Esses resultados indicam que a camada de filme livre de fármaco atuou de forma positiva como uma barreira da liberação contra a perda de fármaco nas etapas de reticulação e lavagem, aumentando a eficiência de incorporação.

4.2.1.2 Espessura e propriedades mecânicas

Na Tabela 10 estão apresentados os resultados obtidos de espessura dos filmes com e sem incorporação do diclofenaco.

Tabela 10: Espessura dos filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D.

Amostra	δ (mm)
50A	$0,114 \pm 0,013^a$
50A-BC	$0,115 \pm 0,010^a$
50A-D	$0,114 \pm 0,015^a$
50A-BC-D	$0,119 \pm 0,008^a$

Média \pm desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Como pode-se observar na Tabela 10, não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os filmes incorporados ou não com o fármaco. Apesar da espessura ser dependente do conteúdo de sólidos presentes no filme, a introdução de apenas 50 mg de diclofenaco não foi suficiente para mudar essa característica. A uniformidade do *casting* pode ser observada pelos baixos valores de desvio padrão. Novamente, todos os filmes preparados se encontram na faixa de aplicabilidade como curativos (BIERHALZ; WESTIN; MORAES, 2016; REZVANIAN; MOHD AMIN; NG, 2016).

A comparação das propriedades mecânicas dos filmes com e sem incorporação de diclofenaco estão apresentadas na Tabela 11 (curvas representativas de tensão-deformação no Apêndice B). Diferentemente do observado para δ , a incorporação do fármaco modificou as propriedades mecânicas dos filmes ($p > 0,05$): os filmes com diclofenaco de sódio ficaram mais frágeis e menos flexíveis. Perdas na resistência mecânica devem ser atribuídas a modificações na macroestrutura polimérica e falta de interações da matriz com o fármaco (NORAJIT; KIM; RYU, 2010). Logo, essas diferenças também estão diretamente relacionadas ao modo de incorporação dos compostos nos filmes.

Segundo Yadav, Rhee e Park (2014), uma boa dispersão do composto a ser incorporado no filme e altas interações moleculares entre os polímeros e esse composto resultam em interações entre todos os componentes. Com isso, pode não haver mudança nas propriedades mecânicas ou até melhoria delas.

Tabela 11: Propriedades mecânicas de tensão de ruptura (σ), alongamento (A) e módulo de Young (E) dos filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D.

Amostra	σ (MPa)	ε (%)	E (MPa)
50A	$25,63 \pm 2,66^a$	$39,88 \pm 5,30^a$	$433,23 \pm 32,85^a$
50A-BC	$24,93 \pm 5,21^a$	$35,63 \pm 5,00^a$	$434,21 \pm 54,41^a$
50A-D	$15,54 \pm 3,40^b$	$28,85 \pm 6,16^b$	$409,70 \pm 57,66^a$
50A-BC-D	$15,87 \pm 4,86^b$	$24,38 \pm 3,87^b$	$406,32 \pm 36,41^a$

Média \pm desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Outros estudos também tiveram suas propriedades mecânicas diminuídas com incorporação de extrato de ginseng (NORAJIT; KIM; RYU, 2010), natamicina (BIERHALZ et al., 2013) e diferentes proteínas (MOMOH et al., 2015) em filmes de alginato. Filmes à base de CMC também foram afetados pela incorporação de substâncias, como ácido oleico (GHANBARZADEH; ALMASI, 2011), óleos essenciais de gengibre ou canela (NOSHIRVANI et al., 2017a) e ibuprofeno (VINKLÁRKOVÁ et al., 2015). Ainda, a incorporação de óleo essencial de canela diminuiu a σ dos filmes contendo 75 % de alginato e 25 % de CMC de Han, Yu e Wang (2017). Mesmo efeito também foi observado em trabalhos com filmes à base de gelatina e alginato em bicamada incorporados com ibuprofeno (THU; NG, 2013; NG; TAN, 2015). Quanto à incorporação de diclofenaco, filmes de Polyox® e carragenina incorporados com o mesmo fármaco do presente trabalho tiveram sua σ diminuída quando comparados aos filmes sem fármaco em dois diferentes estudos (BOATENG; PAWAR; TETTEH, 2013; PAWAR; TETTEH; BOATENG, 2013).

Apesar dessa diminuição, as blendas dos filmes incorporados de diclofenaco de sódio ainda apresentaram bons valores de ε para aplicação em diferentes locais lesionados, principalmente quando comparados aos filmes compostos apenas por alginato (RHIM, 2004; BIERHALZ et al.,

2014). Mesmo sua σ estando abaixo do desejado (21 MPa) (MA et al., 2001), ela se encontra muito próxima. Esses resultados demonstram que os filmes incorporados do fármaco ainda estão aptos para aplicação como curativos.

4.2.1.3 Taxa de transmissão de vapor de água (TVA), conteúdo de umidade (U) e ângulo de contato da água (θ).

A influência da incorporação de diclofenaco nos filmes quanto TVA, U e θ é apresentada na Tabela 12.

Tabela 12: Transmissão de vapor de água (TVA), conteúdo de umidade (U) e ângulo de contato (θ) para os filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D.

Amostra	TVA (g/m ² .dia)	U (%)	θ (°)
50A	142,97 \pm 4,54 ^b	27,17 \pm 3,10 ^a	43,3 \pm 2,8 ^b
50A-BC	295,94 \pm 3,92 ^a	27,50 \pm 4,61 ^a	40,9 \pm 2,8 ^b
50A-D	140,34 \pm 5,06 ^b	24,22 \pm 2,15 ^a	63,8 \pm 4,5 ^a
50A-BC-D	299,05 \pm 10,39 ^a	26,84 \pm 8,42 ^a	70,4 \pm 5,8 ^a

Média \pm desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Analisando os dados da Tabela 12, observa-se que não houve diferença significativa ($p < 0,05$) para TVA e U dos filmes com e sem diclofenaco. Apesar da característica hidrofóbica desse fármaco, sua quantidade não foi alta para modificar essas características dos filmes. Da mesma maneira que o presente trabalho, a incorporação de sulfadiazina de prata não influenciou a propriedade de TVA dos filmes de quitosana de Mi et al. (2002). Saraswathi et al. (2010) também não observaram diferenças entre as TVA de seus filmes de hidroxipropilmetilcelulose e acetato de celulose com e sem 10 mg de curcumina. Vale salientar que a incorporação de maiores concentrações de fármacos pode afetar a TVA, geralmente diminuindo-a (REZVANIAN; MOHD AMIN; NG, 2016; BIERHALZ; MORAES, 2017). Apesar dos valores de TVA, os filmes 50A-BC e 50A-BC-D ainda são propensos para uso em feridas.

A presença dos micro cristais de diclofenaco aumentou significativamente ($p > 0,05$) o θ dos filmes. Esse efeito já era esperado, pois a análise de θ representa a medida dos graus da interface entre a

superfície sólida e, no caso, a água. Logo, a presença de moléculas com baixa solubilidade na água, como o fármaco, aumentariam a hidrofobicidade da superfície dos filmes. Apesar disso, todos os filmes (50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D) apresentaram as características hidrofílicas ($\theta < 90^\circ$) desejadas aos curativos (OH et al., 2013; PHAECHAMUD; ISSARAYUNGYUEN; PICHAYAKORN, 2016). Esse mesmo efeito foi observado, por exemplo, no estudo de Bierhalz et al. (2013) com incorporação de natamicina em filmes de alginato.

4.2.1.4 Absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL)

Na Tabela 13 demonstra-se a comparação dos resultados de FU e WL para os filmes com e sem incorporação de diclofenaco.

Tabela 13: Capacidade de absorção de fluidos (FU) e perda de massa (WL) dos filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D.

Amostra	FU - H ₂ O (g H ₂ O/ g filme)	FU - FCS (g FCS/ g filme)	WL - H ₂ O (%)	WL - FCS (%)
50A	6,00 ± 0,15 ^a	11,68 ± 0,68 ^a	57,4 ± 4,7 ^b	44,3 ± 3,3 ^b
50A-BC	6,30 ± 0,33 ^a	11,97 ± 0,29 ^a	66,4 ± 2,1 ^a	56,8 ± 2,1 ^a
50A-D	6,24 ± 0,86 ^a	11,72 ± 1,26 ^a	56,7 ± 5,7 ^b	39,6 ± 4,2 ^b
50A-BC-D	6,50 ± 0,73 ^a	11,91 ± 1,53 ^a	69,0 ± 2,1 ^a	55,5 ± 3,5 ^a

Média ± desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Pode-se observar que tanto a FU quanto a WL não foram influenciadas pela incorporação do fármaco para ambos os filmes ($p < 0,05$). A massa de diclofenaco de sódio (50 mg) é considerada pequena para interferir nas capacidades de absorção ou da estabilidade dos filmes.

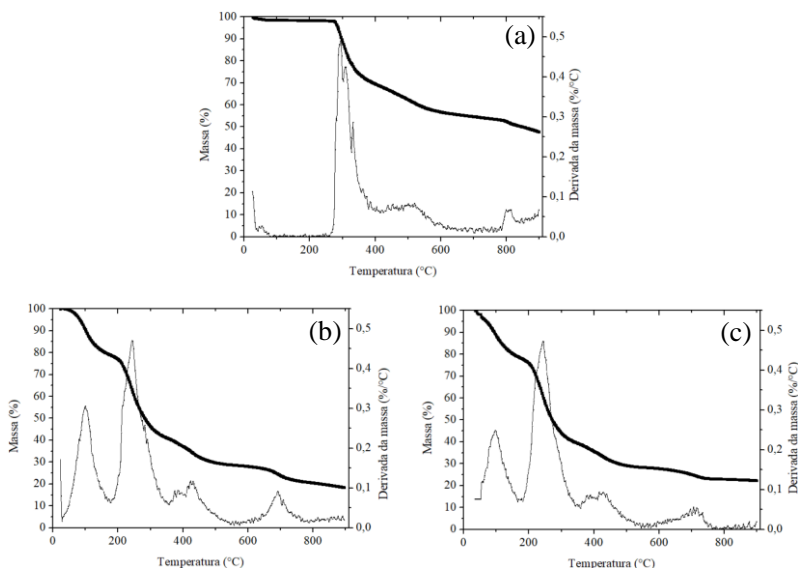
A não diferenciação de FU também foi observada nos filmes de pectina, alginato (ou na blenda desses) com e sem incorporação de natamicina (BIERHALZ; DA SILVA; KIECKBUSCH, 2012) e nos filmes de CMC contendo ou não ibuprofeno (VINKLÁRKOVÁ et al., 2015), por exemplo. Entretanto, em outros estudos o aumento da quantidade de fármaco utilizado tendeu à diminuição de FU (MI et al., 2002; SAÏDI et al., 2017), fator que provavelmente teria ocorrido no presente trabalho com utilização de maior quantidade de diclofenaco nos

filmes. O uso de diclofenaco também não afetou as pastilhas de alginato de Lamoudi, Chaumeil e Daoud (2016) (em pH 6,8) quanto à WL. Apesar da alta WL, todos os filmes tiveram alta FU, possibilitando manutenção da umidade e absorção de exsudatos, sendo aplicáveis como curativos.

4.2.1.5 Termogravimetria (TGA)

A averiguação da influência da incorporação de diclofenaco quanto às propriedades térmicas foi realizada por TGA. Os termogramas obtidos, juntamente com o sal sódico de diclofenaco, estão apresentados na Figura 17. Já a Tabela 14 resume os eventos termogravimétricos dos filmes contendo o anti-inflamatório. O gráfico comparativo do TGA dos filmes é apresentado no Apêndice C.

Figura 17: Termogramas ((■) massa e (—) derivada da massa) do diclofenaco de sódio (a) e dos filmes 50A-D (b) e 50A-BC-D (c).



Quanto à TGA do diclofenaco, podem ser visualizados quatro eventos térmicos. O primeiro, com menor pico, corresponde à perda de água do sal por desidratação (DTG_1 igual a 52,6 °C). O processo de decomposição inicia-se em 272,6 °C, e seu pico (DTG_2) é 294,9 °C. Esses valores são próximos aos encontrados por Pawar, Tetteh e Boateng

(2013), com DTG_2 igual a $294,0\text{ }^{\circ}\text{C}$, por Fini et al. (2001), com início de decomposição em $284\text{ }^{\circ}\text{C}$ e DTG_2 próximo a $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ e por Tita et al. (2011), com DTG_2 igual a $285,9\text{ }^{\circ}\text{C}$. A presença de mais picos no evento T_2 é decorrente de impurezas do fármaco. Os processos exotérmicos seguintes correspondem à decomposição do sal: T_3 sugere a indicação da quebra e descarboxilação do anel aromático, enquanto T_4 a decomposição de compostos carbonáceos decorrentes dessa decomposição anterior. A massa residual, a $900\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi $47,73\%$. Altas massas residuais também foram observadas em outros trabalhos (TUDJA et al., 2001; NOGUEIRA et al., 2012).

Tabela 14: Eventos termogravimétricos (T_n) do diclofenaco sal sódio e dos filmes 50A-D e 50A-BC-D.

Amostra	$T_1\text{ (}^{\circ}\text{C)}$	$T_2\text{ (}^{\circ}\text{C)}$	$T_3\text{ (}^{\circ}\text{C)}$	$T_4\text{ (}^{\circ}\text{C)}$
Diclofenaco	32,8 –	272,6 –	366,6 –	786,9 –
	60,0	366,6	579,2	831,4
50A-D	29,9 –	189,9 –	358,9 –	633,6 –
	189,9	358,9	554,4	767,2
50A-BC-D	32,1 –	180,7 –	358,8 –	638,4 –
	180,7	358,8	541,9	757,1

Os filmes incorporados apresentaram quatro eventos térmicos: T_1 , relacionado à desidratação; T_2 , início da decomposição dos polímeros e fármaco; T_3 e T_4 , demonstram a degradação dos compostos gerados na pirólise dos filmes. Corroborando com os resultados obtidos na Tabela 12, a perda de massa (no caso, de umidade) no evento T_1 foi, aproximadamente, 23 e 24 % para os filmes 50A-D e 50A-BC-D. Já os resíduos a $900\text{ }^{\circ}\text{C}$ foram 19,47 e 22,38 % para os filmes 50A-D e 50A-BC-D respectivamente. Os resultados obtidos foram similares aos encontrados para os filmes sem incorporação de diclofenaco (item 4.1.4). A primeira etapa de degradação dos filmes não foi influenciada pelo fármaco, a DTG_2 do filme 50A-D foi $242,7\text{ }^{\circ}\text{C}$ e do filme 50-BC-D foi $242,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (comparando os filmes 50-A e 50A-BC com DTG_2 , respectivas, $240,9$ e $243,8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

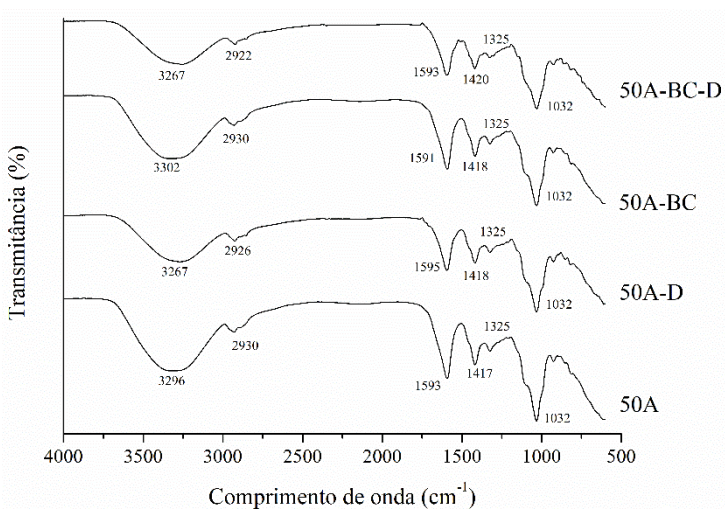
A não modificação das propriedades térmicas também foi observada por Krishna Rao et al. (2006) incorporando diclofenaco de sódio em suas cápsulas de blenda de alginato e hidroxietilcelulose. Pawar, Tetteh e Boateng (2013) visualizaram mesma tendência em seus filmes de alginato incorporados (ou não) com diclofenaco de sódio. Com esses resultados pode-se observar a confecção de matrizes homogêneas e com

boa distribuição de fármaco no presente estudo. As diferenças obtidas no tardar do evento T₄ com incorporação do fármaco se devem exatamente pelas características do diclofenaco e de sua menor perda de massa com o aumento da temperatura.

4.2.1.6 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier de reflexão total atenuada (FTIR-ATR)

Na Figura 18 apresentam-se os espectros de FTIR comparando os filmes com e sem diclofenaco.

Figura 18: Espectros de FTIR dos filmes 50A e 50A-BC e dos filmes incorporados com diclofenaco (50A-D e 50A-BC-D).

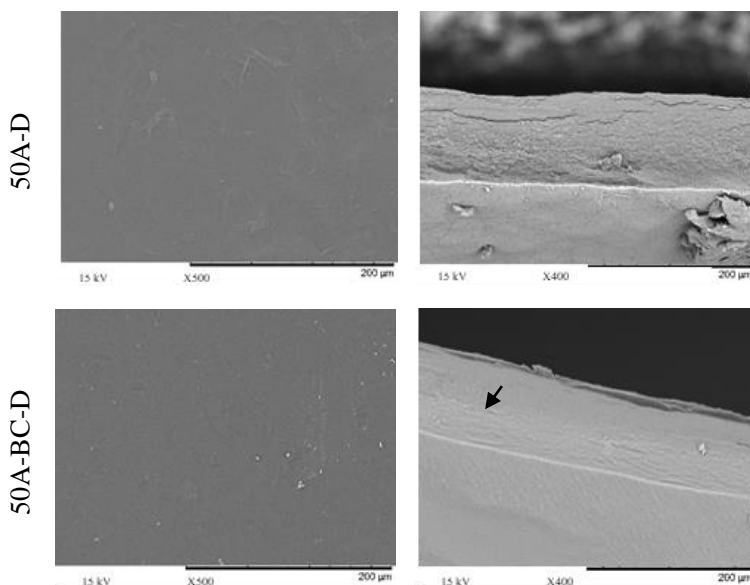


Os picos característicos das ligações –OH, C-H, COO⁻ e C-O-C foram observados em todos os filmes, com resultados de alta similaridade aos observados anteriormente (item 4.1.5). A introdução de fármacos na matriz apenas deslocou um pico (característico dos grupos –OH) de 3300 para 3267 cm⁻¹, podendo indicar ligações de hidrogênio entre o diclofenaco e os polímeros. A não mudança dos demais picos pode ter duas possíveis razões: sobreposição dos picos, dificultando a visualização de alterações, ou a falta de interações entre o fármaco e os polímeros (PAWAR; TETTEH; BOATENG, 2013; THU; NG, 2013; REZVANIAN; MOHD AMIN; NG, 2016).

4.2.1.7 Micrografia e análise elementar qualitativa (EDS)

Na Figura 19 apresentam-se as micrografias dos filmes incorporados com diclofenaco.

Figura 19: Micrografias dos filmes com diclofenaco (50A-D e 50A-BC-D): superfície (esquerda) e seção transversal (direita).



Os filmes incorporados de fármaco também apresentaram cristais de Ca^{2+} não reticulado (igualmente aos filmes sem fármaco, Figura 14), mas, de forma geral, foram homogêneos e de aspecto rugoso. Comparando os filmes incorporados com (Figura 19) e sem o fármaco (Figura 14) observa-se que a introdução do diclofenaco na matriz polimérica aumentou essa rugosidade. Menos sutil que a visualização do filme 50A-BC (Figura 14), no filme em bicamada com diclofenaco, 50A-BC-D, a seção transversal das micrografias apresenta distinção de cada camada (Figura 19). A parte superior do filme contendo diclofenaco apresentou uma espécie de estrutura lamelar e presença de algumas partículas que podem ser os cristais do anti-inflamatório enquanto que uma região lisa é vista na parte inferior sem fármaco.

A dificuldade de visualização dos micro cristais do anti-inflamatório pode ser explicada pelas baixas magnificações utilizadas, sendo que aumentos maiores causaram danos aos filmes (mesmo com redução da tensão), impedindo seu uso.

Para avaliar a presença de diclofenaco nos filmes foi realizada a EDS nos pontos contendo os cristais do fármaco. Os resultados obtidos se encontram na Tabela 15.

Tabela 15: Análise elementar qualitativa (EDS) dos filmes 50A-D e 50A-BC-D.

Amostra	C (%)	O (%)	Ca (%)	Na (%)
50A-D	45,9 ± 1,2	33,6 ± 1,1	15,9 ± 0,5	4,6 ± 1,0
50A-BC-D	42,1 ± 1,5	35,3 ± 1,4	17,6 ± 0,6	5,0 ± 0,9

Quando compara-se com os filmes não incorporados com fármaco (Tabela 9) com os filmes 50A-D e 50A-BC-D (Tabela 15) é possível determinar que os teores de carbono, oxigênio e cálcio permaneceram similares. Entretanto, os teores de sódio foram maiores nos filmes incorporados do anti-inflamatório. Esse resultado comprova que, mesmo com a dificuldade de visualização do diclofenaco de sódio nas micrografias, ele se encontra presente nos filmes.

4.2.2 Cinética de liberação de diclofenaco em FCS e ajuste dos dados em modelos matemáticos

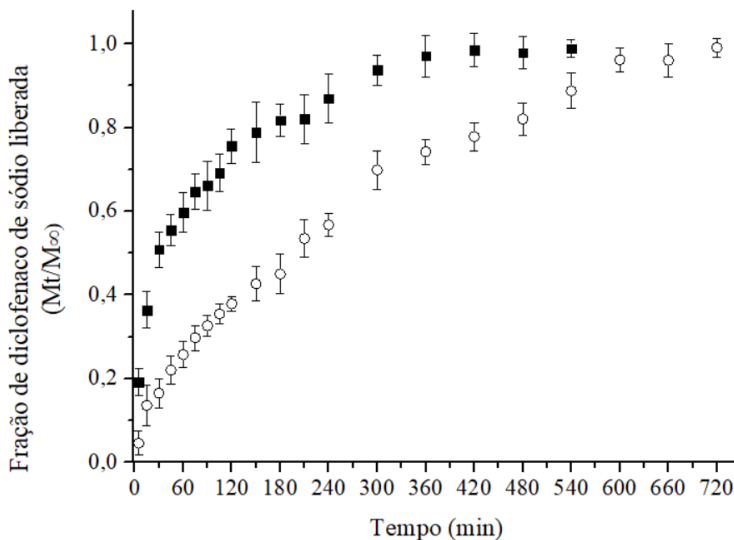
Na Figura 20 é apresentada a cinética de liberação da fração de diclofenaco de sódio nos filmes 50A-D e 50A-BC-D.

Para se certificar que toda massa de diclofenaco fosse liberada, os ensaios foram mantidos até 1440 min (dados não apresentados na Figura 20 para efeitos de melhor visualização). Para confirmar a quantidade de diclofenaco que permaneceu nos filmes após 1440 min, os filmes foram imersos em solução de PBS para sua dissolução e a massa de diclofenaco foi quantificada. Os resultados demonstraram que a massa de diclofenaco encontrada nos filmes era próxima a zero, evidenciando que no tempos de 600 min e 720 min não havia mais diclofenaco presente nos filmes 50A-D e 50A-BC-D, respectivamente.

Como pode-se visualizar, a comparação das curvas dos filmes indica que uma liberação mais lenta foi obtida no filme em bicamada, sugerindo que a presença de uma camada de filme sem o fármaco auxiliou no controle de sua liberação. O filme 50A-D apresentou um *burst* de

liberação de fármaco no início, algo esperado com partículas em forma de micro cristais em uma camada (UZ; ALTINKAYA, 2011). Já no filme 50A-BC-D, antes da solução receptora entrar em contato com o fármaco, o fluido precisava penetrar a camada inferior do filme, hidratá-la (acarretando em sua gelificação) para, só então, atingir a camada contendo o fármaco. Um perfil cinético similar também foi observado no trabalho de Thu, Zulfakar e Ng (2012), onde a liberação mais lenta de ibuprofeno foi observada no filme em bicamada de alginato e gelatina quando comparada ao filme em uma única camada.

Figura 20: Cinética de liberação de diclofenaco de sódio dos filmes 50A-D (■) e 50A-BC-D (○).



O estudo cinético *in vitro* é útil para avaliar como seria a liberação em uma ferida real. Nesse caso, para o filme 50A-BC-D, a camada inferior do filme, em contato com o exsudato, incharia e, então, permitiria a transferência contínua do fármaco da matriz polimérica sobre o local lesionado. Já no filme 50A-D, em uma única camada, o exsudato causaria o inchamento do filme e a liberação da droga seria mais rápida. Uma liberação lenta de fármacos a partir de matrizes poliméricas é vantajosa pelo prolongamento da atividade do fármaco em maiores períodos de tempo. Além disso, diminui a necessidade de trocas dos curativos (BOATENG et al., 2008; THU; ZULFAKAR; NG, 2012).

Como o obtido no presente trabalho, um perfil cinético similar de liberação *burst* de diclofenaco de sódio foi observado nos filmes de hidroxipropilmetilcelulose de El-Sousi et al. (2013), onde, em 120 min, 60 % do fármaco já havia sido liberado (no presente trabalho houve liberação de 70 % no mesmo tempo).

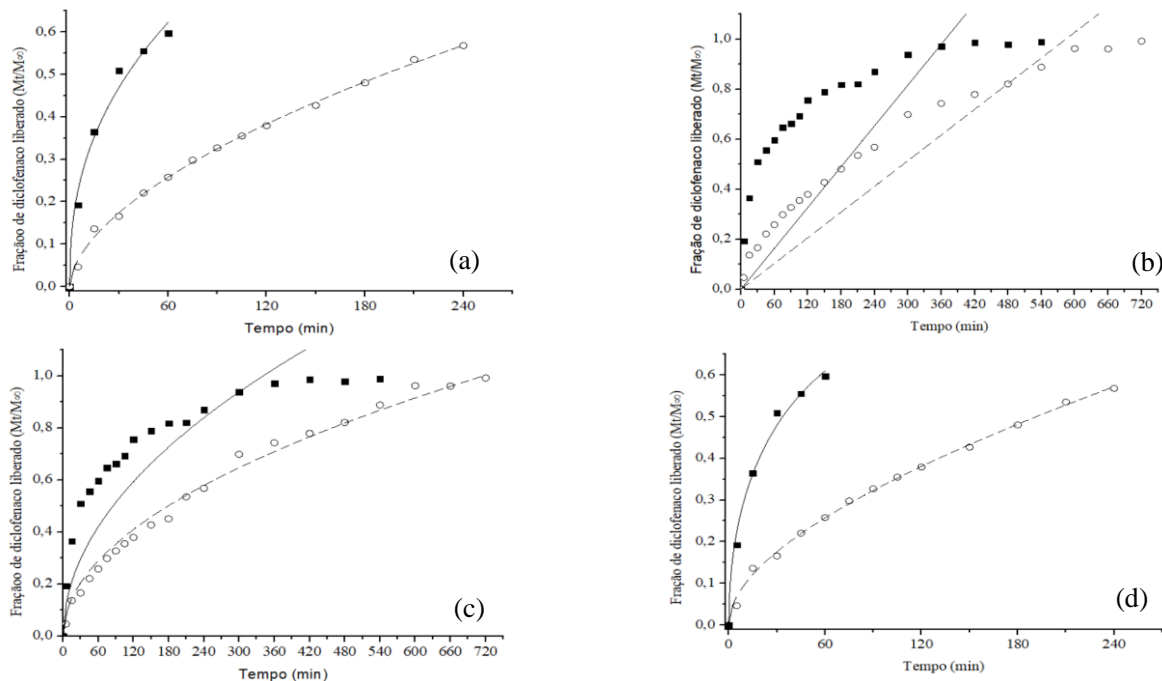
Na Figura 21 e na Tabela 16 apresentam-se os resultados obtidos para os ajustes dos dados experimentais nos modelos matemáticos.

Tabela 16: Ajuste dos modelos de Korsmeyer-Peppas, ordem zero, Higuchi e Peppas-Sahlin da liberação de diclofenaco.

Modelo		50A-D	50A-BC-D
Korsmeyer-Peppas	R^2	0,9842	0,9976
	$k_{KP} \text{ (min}^{-n}\text{)}$	0,1167	0,0249
	n	0,41	0,57
Ordem zero	R^2	0,7827	0,9378
	$k_0 \text{ (min}^{-1}\text{)}$	0,0027	0,0017
Higuchi	R^2	0,7079	0,9910
	$k_H \text{ (min}^{-0,5}\text{)}$	0,0542	0,0374
Peppas-Sahlin	R^2	0,9908	0,9973
	$k_d \text{ (min}^{-m}\text{)}$	0,1086	0,0294
	$k_r \text{ (min}^{-2m}\text{)}$	< 0,0001	0,0004

Em geral, o filme 50A-BC-D apresentou melhores ajustes que o filme 50A-D. Esse fato já era esperado pela liberação *burst* do segundo tipo, onde não foi possível quantificar mais dados nos instantes iniciais de liberação. Em todos os modelos, quanto maior forem os valores das constantes k , menor será o tempo para liberação do agente ativo.

Figura 21: Curvas de liberação dos filmes 50A-D (■) e 50A-BC-D (○) com respectivos ajustes nos modelos (—) e (---): Korsmeyer-Peppas (a), ordem zero (b), Higuchi (c) e Peppas-Sahlin (d).



A fim de determinar o mecanismo de liberação o modelo de Korsmeyer-Peppas é utilizado com determinação do expoente n (conforme Quadro 6). A comparação dos filmes 50A-D e 50A-BC-D demonstra que o primeiro filme apresentou mecanismo pseudo-fickiano enquanto o segundo mecanismo anômalo (taxa de difusão influenciada tanto pela difusão do soluto quanto pelo relaxamento do polímero). Os filmes da blenda de alginato e pectina de Bierhalz, da Silva e Kieckbusch (2012) também apresentaram liberação anômala de natamicina em água, com n de 0,73. Outro estudo (JIN et al., 2016a) demonstrou que a liberação de ácido fusídico (antibiótico) a partir de hidrogéis da blenda de poliactato de vinila, polivinilpirrolidona e alginato de sódio também apresentou mecanismo anômalo ($n = 0,55$). Já Momoh et al. (2015) observaram mecanismo pseudo-fickiano ($n < 0,06$) na liberação de proteínas (GST e GFP) a partir de filmes de alginato. Quanto à liberação de diclofenaco, em filmes de hidroxipropilmetilcelulose, foi observado o mecanismo fickiano com n de 0,49 (EL-SOUSI et al., 2013).

A diferença do mecanismo de liberação do composto ativo de filmes em uma ou mais camadas também foi observada por Vinklárková et al. (2015). Nesse trabalho ibuprofeno foi liberado a partir de filmes (em uma ou mais camadas) de CMC. Como no presente trabalho, os autores observaram que o filme em uma única camada apresentou comportamento pseudo-fickiano na liberação do fármaco ($n = 0,44$) e, no filme multicamada, comportamento anômalo ($n = 0,6$). Em ambos os trabalhos a liberação do filme em uma camada teve *burst* inicial de liberação. Essa similaridade dos resultados corrobora com a influência do relaxamento da matriz polimérica dos filmes decorrente da hidratação da solução receptora na liberação.

Observando-se os resultados da cinética de liberação da Figura 20 observou-se que o filme em bicamada apresentou uma taxa de liberação constante em dados momentos. Para averiguar essa liberação utilizou-se o modelo de ordem zero, o qual considera que o fármaco é liberado lentamente, numa velocidade constante, e que não haja modificação da forma farmacêutica (COSTA, P., & LOBO, 2001). Como resultado, observou-se que a liberação *burst* do filme 50A-D apresentou menor ajuste ao modelo quando comparada ao filme em bicamada (50A-BC-D). Ainda, no último, observou-se melhor ajuste nos tempos iniciais, o que, possivelmente, demonstra a presença de mais de um mecanismo de liberação (corroborando com o observado pelo modelo de Korsmeyer-Peppas).

Pelos resultados do ajuste do modelo de Korsmeyer-Peppas ambos os filmes (50A-D e 50A-BC-D) apresentaram influência difusiva fickiana na liberação do fármaco. Por isso, o ajuste dos dados experimentais no modelo simplificando de Higuchi (HIGUCHI, 1963) foi realizado: esse modelo descreve um processo de liberação de fármacos como puramente difusivo. O desvio do modelo puramente difusivo fickiano foi evidente no filme em monocamada (50A-D) que apresentou baixos ajustes (Tabela 16), demonstrando a predominância pseudo-fickiana na cinética de liberação. Por outro lado, o filme 50A-BC-D obteve bons ajustes quanto à transferência fickiana.

Conforme relatado anteriormente, uma liberação anômala se dá pela influência da transferência de massa por difusão fickiana e também pelo relaxamento da matriz polimérica. A investigação desses dois parâmetros em uma liberação foi realizada ajustando-se os dados experimentais ao modelo de Peppas-Sahlin, onde ambos os mecanismos de liberação são avaliados. Tanto o filme 50A-D quanto o filme 50A-BC-D obtiveram bons ajustes ($R^2 > 0,99$). Os resultados demonstraram que a parte difusiva (k_d) influenciou mais a liberação que a parte de relaxamento (k_r) para ambos os filmes. Desse modo, pode-se concluir que no filme 50A-BC-D o mecanismo que governa predominantemente a liberação do fármaco é o difusivo fickiano (observado pelo bom ajuste no modelo de Higuchi e da parte difusiva do modelo Peppas-Sahlin), além do expoente n encontrar-se relativamente próximo ao mecanismo fickiano ($\cong 0,5$).

Tendo sido demonstrado que em ambos os casos que há um domínio fickiano na liberação do fármaco se faz interessante quantificar o coeficiente de difusão (\mathcal{D}) do diclofenaco de sódio do filme ao FCS. Isso se deu pelo ajuste dos dados experimentais nos modelos da solução em série da 2ª lei de Fick (Equação 3) e sólidos semi-infinitos (ou tempos curtos) (Equação 5). Os gráficos dos ajustes são apresentados na Figura 22. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 17, juntamente com o coeficiente de determinação (R^2) do ajuste dos dados nos modelos.

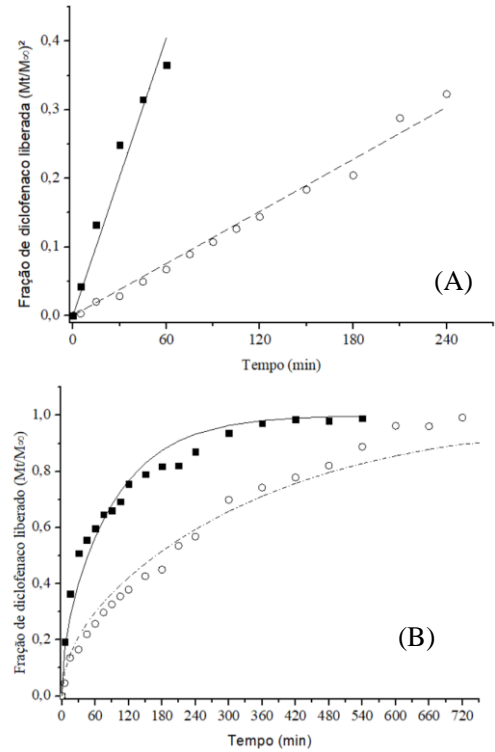
Ambos os modelos obtiveram bons ajustes ($R^2 > 0,96$) para a liberação nos dois filmes estudados. Os valores calculados de \mathcal{D} pelo modelo de tempos curtos são muito próximos àqueles encontrados na solução em série para ambos filmes ($p < 0,05$). Este resultado indica que o inchamento do filme ocorre nos instantes iniciais do contato filme-fluido e atinge o equilíbrio, exercendo pouca influência no processo de liberação.

Tabela 17: Ajuste das cinéticas de liberação de diclofenaco para determinação do coeficiente de difusão (\mathcal{D}).

Modelo		50A-D	50A-BC-D
Tempos curtos	R^2	0,9602	0,9863
	$\mathcal{D} \text{ (}\times 10^{-14}\text{) (m}^2\text{/s)}$	$7,00 \pm 0,53^{aA}$	$1,47 \pm 0,19^{bB}$
Série da 2ª lei de Fick	R^2	0,9869	0,9788
	$\mathcal{D} \text{ (}\times 10^{-14}\text{) (m}^2\text{/s)}$	$6,02 \pm 0,86^{aA}$	$1,77 \pm 0,22^{bB}$

Média \pm desvio padrão. Letras minúsculas iguais na mesma coluna e letras maiúsculas iguais na mesma linha indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

Figura 22: Curvas de liberação dos filmes 50A-D (■) e 50A-BC-D (○) com respectivos ajustes nos modelos (—) e (---): tempos curtos (A) e série da 2ª lei de Fick (B).



Os valores de \mathcal{D} obtidos foram inferiores aos encontrados na literatura para filmes de alginato, CMC ou blendas contendo esses polímeros na liberação de diclofenaco ou outros compostos. Por exemplo, Oliveira et al. (2011) realizaram a liberação de íons de potássio em água a partir de filmes de alginato e CMC (proporção 1:1) e obtiveram \mathcal{D} próximo a $0,51 \text{ m}^2/\text{s}$. Para diclofenaco, Siepmann et al. (1999) calcularam \mathcal{D} de $4,9 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$ da liberação do fármaco em tampão PBS a partir de partículas de hidroxipropilmetilcelulose. Outro estudo (PIMENTA et al., 2016) avaliou a liberação de diclofenaco em água e tampão PBS a partir de hidrogéis de blenda de 2-hidroxietil metacrilato e polivinilpirrolidona. Usando a resolução em série da 2ª lei de Fick, para os respectivos fluidos, obtiveram \mathcal{D} de $4,7 \times 10^{-13}$ e $1,3 \times 10^{-13} \text{ m}^2/\text{s}$. Entretanto, valores próximos aos relatados na Tabela 17 foram obtidos por Bierhalz, da Silva e Kieckbusch (2012) com \mathcal{D} igual à $3,49 \times 10^{-14}$ e $2,80 \times 10^{-14} \text{ m}^2/\text{s}$ na liberação de natamicina em água de seus filmes de alginato e pectina a partir dos modelos de tempos curtos e da série respectivamente.

O efeito retardatório da liberação comparando filmes em uma ou mais camadas, como obtido no presente trabalho, também foi avaliado quanto ao \mathcal{D} por Uz e Altinkaya (2011). Nesse estudo, os autores avaliaram a liberação de íons de sorbato de potássio em água a partir de filmes em uma ou multicamada de acetato de celulose, demonstrando que a espessura da solução de *casting*, temperatura de secagem, razão polímero:água e porosidade influenciam na determinação de \mathcal{D} . Quanto os valores, \mathcal{D} foi inferior nos filmes em multicamada quando comparado aos filmes em uma única camada: $9,18 \times 10^{-14}$ contra $3,3 \times 10^{-12} \text{ m}^2/\text{s}$ respectivamente.

4.2.2.1 Determinação da dosagem de diclofenaco liberado

Após avaliar a liberação de diclofenaco, a determinação da dosagem de anti-inflamatória deve ser avaliada a fim de saber se a concentração de fármaco estaria adequada em aplicações dermatológicas. A quantidade de pomada contida a partir do vinco distal da pele até a ponta do dedo indicador de um adulto, denominada por “unidade da ponta de dedo” corresponde, em média, a $0,5 \text{ g}$ de pomada (FINLAY; EDWARDS; HARDING, 1989). Mais, essa quantidade de pomada deve cobrir uma área de pele de aproximadamente de 286 cm^2 (LONG; FINLAY, 1991). Logo, sabendo que pomadas/géis de diclofenaco contém 10 mg de anti-inflamatório/ g de veículo, determina-se que $0,017 \text{ mg}$ de diclofenaco/ cm^2 de pele é considerada uma dosagem terapêutica.

Sabendo que é recomendada dosagem dividida entre 3 a 4 vezes por dia (AL-KAHTANI; SHERIGARA, 2014), na Tabela 18 os resultados de dosagem no tempo 6 h são apresentados.

Tabela 18: Diclofenaco liberado dos filmes 50A-D e 50A-BC-D por unidade de área no tempo de 6 h.

Amostra	Fármaco liberado (mg/cm ²) em 6 h
50A-D	$0,147 \pm 0,021^a$
50A-BC-D	$0,166 \pm 0,016^a$

Média \pm desvio padrão. Letras iguais na mesma coluna indicam que não houve diferença estatística significativa ($p < 0,05$) com o teste de Tukey.

A partir dos resultados obtidos, observa-se que a dosagem obtida nas liberações foi superior ao recomendado. Isso já era esperado, pois a liberação de substâncias em meios líquidos é superior à meios sólidos, como a pele. Ainda, vale ressaltar que maiores (ou menores) dosagens devem ser aplicadas nos diferentes locais do corpo (LONG; FINLAY, 1991). Desse modo, com esse resultado é possível avaliar que a dosagem utilizada pode ser adequada em uso sobre feridas e, ainda, demonstra a não necessidade de trocas dos curativos.

4.2.3 Considerações parciais quanto à incorporação de diclofenaco nos filmes e sua liberação

Com os resultados do item 4.2 observou-se que a incorporação de diclofenaco nos filmes 50A-D e 50A-BC-D fez com que surgisse cristais de fármaco no filme devido suas baixa solubilidade e dispersão na matriz polimérica. Apesar disso, pelo aspecto visual, micrografias e características térmicas (TGA), os filmes permaneceram homogêneos, mantendo a boa miscibilidade de os ambos polímeros. A incorporação do fármaco não influenciou nos resultados de δ , TVA, FU, WL e características térmicas. Isso pode ser explicado pela baixa massa do fármaco, sendo essa insuficiente para modificação dessas propriedades. Apesar de ainda serem considerados hidrofílicos, a incorporação do fármaco aumentou o ângulo de contato, isso devido as características hidrofóbicas dos micro cristais do diclofenaco. As propriedades mecânicas também foram influenciadas: os filmes se tornaram menos resistentes e menos elásticos. Novamente a explicação para esses fatores

está relacionada com os micro cristais, que tornam os filmes mais frágeis. De maneira geral, os filmes ainda mantiveram as propriedades mecânicas, de barreira, de hidrofiliicidade e de absorção de fluidos desejadas para aplicação como curativos.

O filme em bicamada (50A-BC-D) apresentou liberação mais lenta de diclofenaco quando comparado ao filme em uma camada (50A-D): enquanto o segundo levou 720 min para liberar todo fármaco, o primeiro o fez em 540 min. Além disso, liberação do tipo *burst* foi apenas observada no filme 50A-D. Esses resultados corroboraram com os obtidos na simulação dos dados nas equações de tempos curtos e série da 2ª lei de Fick: ambas as equações apresentaram bons ajustes, sendo \mathcal{D} 4,8 vezes (para modelo de tempos curtos) e 3,4 vezes maior (para série da 2ª lei de Fick) no filme 50A-D quando comparado ao filme 50A-BC-D. O mecanismo de liberação de diclofenaco dos filmes também foi avaliado: o filme 50A-D apresentou liberação pseudo-fickiana contra a liberação anômala do filme 50A-BC-D. Determinou-se, ainda, que no filme 50A-BC-D a parte difusiva é predominante maior influenciadora na liberação quando comparada a parte de relaxamento dos polímeros. Quanto à dosagem de anti-inflamatório obtida, essa se encontra acima do nível terapêutico. Entretanto, esse resultado é positivo, pois em liberações em meio sólido, como na própria pele ou ferida, serão mais lenta das obtidas no presente trabalho em meio líquido, acarretando na dosagem prolongada e próxima ao nível desejado. Assim, o filme 50A-BC-D é mais indicado para aplicação como curativo com liberação de diclofenaco, mantendo a atividade do fármaco sobre a ferida por maior tempo.

5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES

Nesse capítulo são apresentadas as conclusões obtidas no presente estudo bem como sugestões para trabalhos futuros a partir dos resultados obtidos.

5.1 CONCLUSÕES

Com esse estudo foi possível obter filmes homogêneos e de fácil manuseio para aplicação como curativos. De forma geral os filmes em uma ou duas camadas apresentaram grande parte das características desejadas para serem aplicados como curativos.

A produção dos filmes na blenda em diferentes proporções de alginato e CMC se deu de maneira satisfatória pelo método de *casting*. Os filmes formados foram caracterizados e se apresentaram homogêneos (química, térmica e morfológicamente), com boa resistência à tração e elasticidade, além de possibilitar a transmissão de vapor de água e absorção de fluidos simulantes de exsudatos. O filme 50A foi considerado o mais promissor para aplicações como curativos.

O método de *casting* também permitiu o desenvolvimento bem sucedido dos filmes em bicamada na proporção de 50% de cada polímero (filme 50A-BC), não demonstrando separação das camadas, além da manutenção das propriedades mecânicas, térmicas, de retenção de fluidos e promovendo maior (e mais desejada) transmissão de vapor de água.

Os filmes incorporados do anti-inflamatório diclofenaco apresentaram micro cristais do fármaco em sua estrutura. Isso fez com que parte do fármaco ficasse aglomerado em determinadas regiões do filme, não tendo elevada homogeneidade. A presença dos micro cristais apenas modificou as propriedades mecânicas dos filmes e sua hidrofiliabilidade, mantendo as demais características.

O filme em bicamada demonstrou que a camada extra sem fármaco influenciou positivamente na liberação do diclofenaco. Assim, houve liberação do tipo *burst* no filme em uma camada, não sendo visualizada no filme em duas camadas. Houveram bons ajustes dos modelos experimentais nas equações, sendo determinado o coeficiente de difusividade mais alto para o filme em uma camada do que do filme bicamada (corroborando com o observado na cinética de liberação). As formulações incorporada de diclofenaco (50A-D e 50A-BC-D) são as mais promissoras para aplicação em feridas, sendo indicadas para feridas superficiais, queimaduras de primeiro grau, feridas em avançado estado

de cicatrização ou de leve exsudação. Ainda, com a incorporação do fármaco é possibilitada a liberação de anti-inflamatório sobre a ferida durante, pelo menos, 10 h, o que diminui a necessidade de trocas desses curativos.

Quanto aos mecanismos envolvidos na liberação do fármaco dos filmes, dos modelos testados observou-se que o filme em uma camada apresentou liberação pseudo-fickiana, já em bicamada anômala. Avaliando a influência da parte difusiva e de relaxamento na liberação anômala do filme em bicamada, observou-se que a parte difusiva é mais expressiva, sendo a governadora da liberação.

As diferentes proporções dos biopolímeros alginato e CMC formaram filmes que poderiam ser aplicáveis como curativos. A liberação do anti-inflamatório a partir da matriz polimérica tanto dos filmes em mono quanto bicamada demonstrou boa resposta e ampliou os estudos de curativos modernos que podem atuar diretamente em ferimentos.

5.2 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A seguir são propostas sugestões para trabalhos futuros:

- a) Produzir filmes em diferentes métodos além de *casting* visando aumento de escala, como com uso de extrusoras;
- b) Avaliar diferentes métodos de incorporação de diclofenaco nos filmes, principalmente relacionados à sua encapsulação;
- c) Avaliar a liberação do fármaco em sistemas sólidos, como géis e que simulem a pele humana (como pele de porco);
- d) Aplicar os curativos em sistemas *in vitro* (cultura de células) e *in vivo* (modelos animais), observando possíveis toxicidades e comportamento dos filmes nos organismos;
- e) Estudar a incorporação de outros fármacos simultaneamente ao anti-inflamatório, como antibióticos.

REFERÊNCIAS

ABDELRAHMAN, T.; NEWTON, H. Wound dressings: principles and practice. **Surgery (Oxford)**, v. 29, n. 10, p. 491–495, 2011.

ABDULKHANI, A.; DALIRI SOUSEFI, M.; ASHORI, A.; EBRAHIMI, G. Preparation and characterization of sodium carboxymethyl cellulose/silk fibroin/graphene oxide nanocomposite films. **Polymer Testing**, v. 52, p. 218–224, 2016.

ADEPU, S.; GAYDHANE, M. K.; KAKUNURI, M.; SHARMA, C. S.; KHANDELWAL, M.; EICHHORN, S. J. Effect of micropatterning induced surface hydrophobicity on drug release from electrospun cellulose acetate nanofibers. **Applied Surface Science**, v. 426, p. 755–762, 2017.

AGARWAL, T.; NARAYANA, S. N. G. H.; PAL, K.; PRAMANIK, K.; GIRI, S.; BANERJEE, I. Calcium alginate-carboxymethyl cellulose beads for colon-targeted drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 75, p. 409–417, 2015.

AL-KAHTANI, A. A.; SHERIGARA, B. S. Semi-interpenetrating network of acrylamide-grafted-sodium alginate microspheres for controlled release of diclofenac sodium, preparation and characterization. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 115, p. 132–138, mar. 2014.

ALBANNA, M. Z.; HOLMES IV, J. H.; ALLEN-HOFFMANN, B. L.; ROONEY, P. J. **Skin Tissue Engineering and Regenerative Medicine**. New York: Academic Press, 2016

AOYAGI, S.; ONISHI, H.; MACHIDA, Y. Novel chitosan wound dressing loaded with minocycline for the treatment of severe burn wounds. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 330, n. 1–2, p. 138–145, 2007.

BAJPAI, A. K.; SHUKLA, S. K.; BHANU, S.; KANKANE, S. Responsive polymers in controlled drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v. 33, n. 11, p. 1088–1118, 2008.

BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 27–51, 2005.

BARBIERI, J. S.; WANAT, K.; SEYKORA, J. **Pathology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms**. Skin: Basic Structure and Function. Elsevier Inc., 2014.

BEELE, H.; MEULENEIRE, F.; NAHUYS, M.; PERCIVAL, S. L. A prospective randomised open label study to evaluate the potential of a new silver alginate/carboxymethylcellulose antimicrobial wound dressing to promote wound healing. **International Wound Journal**, v. 7, n. 4, p. 262–270, 2010.

BIERHALZ, A. C. K.; DA SILVA, M. A.; BRAGA, M. E. M.; SOUSA, H. J. C.; KIECKBUSCH, T. G. Effect of calcium and/or barium crosslinking on the physical and antimicrobial properties of natamycin-loaded alginate films. **LWT - Food Science and Technology**, v. 57, n. 2, p. 494–501, 2014.

BIERHALZ, A. C. K.; DA SILVA, M. A.; DE SOUSA, H. C.; BRAGA, M. E. M.; KIECKBUSCH, T. G. Influence of natamycin loading methods on the physical characteristics of alginate active films. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 76, p. 74–82, 2013.

BIERHALZ, A. C. K.; DA SILVA, M. A.; KIECKBUSCH, T. G. Natamycin release from alginate/pectin films for food packaging applications. **Journal of Food Engineering**, v. 110, n. 1, p. 18–25, 2012.

BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. Tuning the properties of alginate-chitosan membranes by varying the viscosity and the proportions of polymers. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 133, n. 46, p. 1–11, 2016.

BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, A. M. Composite membranes of alginate and chitosan reinforced with cotton or linen fibers incorporating epidermal growth factor. **Materials Science and Engineering C**, v. 76, p. 287–294, 2017.

BIERHALZ, A. C. K.; WESTIN, C. B.; MORAES, A. M. Comparison of the properties of membranes produced with alginate and chitosan from mushroom and from shrimp. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 91, p. 496–504, 2016.

BISWAL, D. R.; SINGH, R. P. Characterisation of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer. **Carbohydrate Polymers**, v. 57, n. 4, p. 379–387, 2004.

BOATENG, J.; CATANZANO, O. Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing - A Review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 11, p. 3653–3680, 2015.

BOATENG, J. S.; MATTHEWS, K. H.; STEVENS, H. N. E.; ECCLESTON, G. M. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 8, p. 2892–2923, 2008.

BOATENG, J. S.; PAWAR, H. V.; TETTEH, J. Polyox and carrageenan based composite film dressing containing anti-microbial and anti-inflammatory drugs for effective wound healing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, n. 1–2, p. 181–191, 2013.

BOATENG, J. S.; STEVENS, H. N. E.; ECCLESTON, G. M.; AUFFRET, A. D.; HUMPHREY, M. J.; MATTHEWS, K. H. Development and mechanical characterization of solvent-cast polymeric films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 35, n. 8, p. 986–996, 2009.

BOURKE, S. L.; AL-KHALILI, M.; BRIGGS, T.; MICHNIAK, B. B.; KOHN, J.; POOLE-WARREN, L. A. A photo-crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel growth factor release vehicle for wound healing applications. **AAPS PharmSci**, v. 5, n. 4, p. 101–111, 2003.

BOUWSTRA, J. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. **Progress in Lipid Research**, v. 42, n. 1, p. 1–36, 2003.

BRACCINI, I.; PÉREZ, S. Molecular basis of Ca^{2+} -induced gelation in alginates and pectins: The egg-box model revisited. **Biomacromolecules**, v. 2, n. 4, p. 1089–1096, 2001.

BUENO, C. Z.; DIAS, A. M. A.; DE SOUSA, H. J. C.; BRAGA, M. E. M.; MORAES, Â. M. Control of the properties of porous chitosan-alginate membranes through the addition of different proportions of Pluronic F68. **Materials Science and Engineering C**, v. 44, p. 117–125, 2014.

CAMPOS, M. G. N.; GROSSO, C. R. F.; CÁRDENAS, G.; MEI, L. H. I. Effects of neutralization process on preparation and characterization of chitosan membranes for wound dressing. **Macromolecular Symposia**, v. 229, p. 253–257, 2005.

CHAKRABORTY, T.; CHAKRABORTY, I.; GHOSH, S. Sodium Carboxymethylcellulose–CTAB Interaction: A Detailed Thermodynamic Study of Polymer–Surfactant Interaction with Opposite Charges. **Langmuir**, v. 22, n. 24, p. 9905–9913, 2006.

CHANG, C.; DUAN, B.; CAI, J.; ZHANG, L. Superabsorbent hydrogels based on cellulose for smart swelling and controllable delivery. **European Polymer Journal**, v. 46, n. 1, p. 92–100, 2010.

CHEN, Y. M.; SUN, L.; YANG, S. A.; SHI, L.; ZHENG, W. J.; WEI, Z.; HU, C. Self-healing and photoluminescent carboxymethyl cellulose-based hydrogels. **European Polymer Journal**, v. 94, p. 501–510, 2017.

COELHO, J. F.; FERREIRA, P. C.; ALVES, P.; CORDEIRO, R.; FONSECA, A. C.; GOIS, J. R.; GIL, M. H. Drug delivery systems: Advanced technologies potentially applicable in personalized treatments. **The EPMA Journal**, p. 1–46, 2010.

COSTA, P., & LOBO, J. M. S. Modelling and Comparison of Dissolution Profiles. **European Journal of Pharmaceutical Science**, v. 13, p. 123–133, 2001.

CRANK, J. the Mathematics of Diffusion. 1975.

CROISIER, F.; JÉRÔME, C. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering. **European Polymer Journal**, v. 49, n. 4, p. 780–792, 2013.

DAPÍA, S.; TOVAR, C. A.; SANTOS, V.; PARAJO, J. C. Rheological behaviour of carboxymethylcellulose manufactured from TCF-bleached Milox pulps. **Food Hydrocolloids**, v. 19, n. 2, p. 313–320, 2005.

DAVIS, J.; MCLISTER, A. **Smart Bandage Technology: Design and Application**. Elsevier Inc., 2016.

DE LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T.; DE LA ROCA, M. F.; BARRAZA, J. A.; VIANA, O. D. S.; ROLIM-NETO, P. J. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784–793, 2007.

DHIVYA, S.; PADMA, V. V.; SANTHINI, E. Wound dressings – a review. **BioMedicine**, v. 5, n. 4, p. 22, 2015.

DUTTA, N. K.; DASTIDAR, S. G.; KUMAR, A.; MAZUMDAR, K.; RAY, R.; CHAKRABARTY, A. N. Antimycobacterial activity of the antiinflammatory agent diclofenac sodium, and its synergism with streptomycin. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, n. 4, p. 316–323, 2004.

EL-LEITHY, E. S.; SHAKER, D. S.; GHORAB, M. K.; ABDEL-RASHID, R. S. Evaluation of Mucoadhesive Hydrogels Loaded with Diclofenac Sodium–Chitosan Microspheres for Rectal Administration. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 4, p. 1695–1702, 2010.

EL-SOUSI, S.; NÁCHER, A.; MURA, C.; CATALÁN-LATORRE, A.; MERINO, V.; MERINO-SANJUÁN, M.; DÍEZ-SALES, O. Hydroxypropylmethylcellulose films for the ophthalmic delivery of diclofenac sodium. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 65, n. 2, p. 193–200, 2013.

FIGUEIRA, D. R.; MIGUEL, S. P.; DE SÁ, K. D.; CORREIA, I. J. Production and characterization of polycaprolactone- hyaluronic acid/chitosan- zein electrospun bilayer nanofibrous membrane for tissue regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 93, p. 1100–1110, 2016.

FINI, A.; GARUTI, M.; FAZIO, G.; ALVAREZ-FUENTES, J.; HOLGADO, M. A. Diclofenac salts. I. Fractal and thermal analysis of sodium and potassium diclofenac salts. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 90, n. 12, p. 2049–2057, 2001.

FINLAY, A. Y.; EDWARDS, P. H.; HARDING, K. G. “FINGERTIP UNIT” IN DERMATOLOGY. **The Lancet**, v. 334, n. 8655, p. 155, jul. 1989.

FLORCZYK, S. J.; KIM, D. J.; WOOD, D. L.; ZHANG, M. Influence of processing parameters on pore structure of 3D porous chitosan-alginate polyelectrolyte complex scaffolds. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 98 A, n. 4, p. 614–620, 2011.

FRANCO, D.; GONÇALVES, L. F. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 35, n. 3, p. 203–206, 2008.

GAL, A.; NUSSINOVITCH, A. Plasticizers in the manufacture of novel skin-bioadhesive patches. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 370,

n. 1–2, p. 103–109, 2009.

GAO, C.; POLLET, E.; AVÉROUS, L. Properties of glycerol-plasticized alginate films obtained by thermo-mechanical mixing. **Food Hydrocolloids**, v. 63, p. 414–420, 2017.

GEORGE, S. C.; THOMAS, S. Transport phenomena through polymeric systems. **Progress in Polymer Science**, v. 26, n. 6, p. 985–1017, 2001.

GEORGE, S. M.; PUGLIA, D.; KENNY, J. M.; CAUSIN, V.; PARAMESWARANPILLAI, J.; THOMAS, S. Morphological and mechanical characterization of nanostructured thermosets from epoxy and styrene-block-butadiene-block-styrene triblock copolymer. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, v. 52, n. 26, p. 9121–9129, 2013.

GHANBARZADEH, B.; ALMASI, H. Physical properties of edible emulsified films based on carboxymethyl cellulose and oleic acid. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 48, n. 1, p. 44–49, 2011.

GHANBARZADEH, B.; ALMASI, H.; ENTEZAMI, A. A. Improving the barrier and mechanical properties of corn starch-based edible films: Effect of citric acid and carboxymethyl cellulose. **Industrial Crops and Products**, v. 33, n. 1, p. 229–235, 2011.

GIMENO, M. J. A novel controlled drug-delivery system for growth. **Polymer**, v. 14, n. 8, p. 821–835, 2003.

GOH, C. H.; HENG, P. W. S.; CHAN, L. W. Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, n. 1, p. 1–12, 2012.

GUAN, H.; LI, J.; ZHANG, B.; YU, X. Synthesis, Properties, and Humidity Resistance Enhancement of Biodegradable Cellulose-Containing Superabsorbent Polymer. **Journal of Polymers**, v. 2017, p. 1–8, 2017.

GURTNER, G. C.; WERNER, S.; BARRANDON, Y.; LONGAKER, M. T. Wound repair and regeneration. **Nature**, v. 453, n. 7193, p. 314–321, 2008.

HAN, Y.; YU, M.; WANG, L. Physical and antimicrobial properties of sodium alginate/carboxymethyl cellulose films incorporated with cinnamon essential oil. **Food Packaging and Shelf Life**, n. 2016, p. 1–8, 2017.

HANCI, D.; ALTUN, H. Effectiveness of hyaluronic acid in post-tonsillectomy pain relief and wound healing: A prospective, double-blind, controlled clinical study. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v. 79, n. 9, p. 1388–1392, 2015.

HARDING, K.; QUEEN, D. Innovation in wound healing. **International Wound Journal**, v. 14, n. 1, p. 5, 2017.

HEINZE, T.; KOSCHELLA, A. Carboxymethyl ethers of cellulose and starch - A review. **Macromolecular Symposia**, v. 223, n. 3, p. 13–39, 2005.

HIGUCHI, T. Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 10, p. 874–875, 1961.

HIRAO, T. Structure and Function of Skin From a Cosmetic Aspect. In: **Cosmetic Science and Technology**. Elsevier, 2017. p. 673–683.

HOEKSTRA, M. J.; HERMANS, M. H. E.; RICHTERS, C. D.; DUTRIEUX, R. P. A histological comparison of acute inflammatory responses with a hydrofibre or tulle gauze dressing. **Journal of Wound Care**, v. 11, n. 3, p. 113–117, 2002.

HSU, B. B.; PARK, M.-H.; HAGERMAN, S. R.; HAMMOND, P. T. Multimonth controlled small molecule release from biodegradable thin films. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 33, p. 12175–12180, 2014.

JAYAKUMAR, R.; PRABAHARAN, M.; SUDHEESH KUMAR, P. T.; NAIR, S. V.; TAMURA, H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. **Biotechnology Advances**, v. 29, n. 3, p. 322–337, 2011.

JIN, S. G.; KIM, K. S.; KIM, D. W.; KIM, D. S.; SEO, Y. G.; GO, T. G.; YOUN, Y. S.; KIM, J. O.; YONG, C. S.; CHOI, H. G. Development of a novel sodium fusidate-loaded triple polymer hydrogel wound dressing: Mechanical properties and effects on wound repair. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 497, n. 1–2, p. 114–122, 2016a.

JIN, S. G.; YOUSAF, A. M.; KIM, K. S.; KIM, D. W.; KIM, D. S.; KIM, J. K.; YONG, C. S.; YOUN, Y. S.; KIM, J. O.; CHOI, H.-G. Influence of hydrophilic polymers on functional properties and wound healing efficacy of

hydrocolloid based wound dressings. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 501, n. 1–2, p. 160–166, 2016b.

JONES, V.; GREY, J.; HARDING, K. ABC of wound healing: Wound dressings. **British Medical Journal**, v. 332, n. 4, p. 777–780, 2006.

JUNG, Y. C.; BHUSHAN, B. Contact angle, adhesion and friction properties of micro-and nanopatterned polymers for superhydrophobicity. **Nanotechnology**, v. 17, n. 19, p. 4970–4980, 2006.

KAMOUN, E. A.; KENAWY, E. R. S.; CHEN, X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. **Journal of Advanced Research**, v. 8, n. 3, p. 217–233, 2017.

KERRES, J.; ULLRICH, A.; MEIER, F.; HARING, T. Synthesis and characterization of novel acid–base polymer blends for application in membrane fuel cells. **Solid State Ionics**, v. 125, p. 243–249, 1999.

KHURSHID, M. F.; HUSSAIN, T.; MASOOD, R.; HUSSAIN, N. Development and evaluation of a controlled drug delivery wound dressing based on polymeric porous microspheres on polymeric porous. **Journal of Industrial Textile**, p. 1–14, 2015.

KIM, I.-Y.; SEO, S.-J.; MOON, H.-S.; YOO, M.-K.; PARK, I.-Y.; KIM, B.-C.; CHO, C.-S. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. **Biotechnology advances**, v. 26, n. 1, p. 1–21, 2008.

KIM, M. S.; PARK, S. J.; GU, B. K.; KIM, C. H. Ionically crosslinked alginate-carboxymethyl cellulose beads for the delivery of protein therapeutics. **Applied Surface Science**, v. 262, p. 28–33, 2012.

KLINPITUKSA, P.; KOSAIYAKANON, P. Superabsorbent Polymer Based on Sodium Carboxymethyl Cellulose Grafted Polyacrylic Acid by Inverse Suspension Polymerization. **International Journal of Polymer Science**, v. 2017, 2017.

KORSMEYER, R. W.; GURNY, R.; DOELKER, E.; BURI, P.; PEPPAS, N. A. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 25–35, 1983.

KOWALEWSKI, M.; PAWLISZAK, W.; ZABOROWSKA, K.; NAVARESE, E. P.; SZWED, K. A.; KOWALKOWSKA, M. E.;

KOWALEWSKI, J.; BORKOWSKA, A.; ANISIMOWICZ, L. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 149, n. 6, p. 1631–1640.e6, 2015.

KRISHNA RAO, K. S. V; SUBHA, M. C. S.; VIJAYA KUMAR NAIDU, B.; SAIRAM, M.; MALLIKARJUNA, N. N.; AMINABHAVI, T. M. Controlled release of diclofenac sodium and ibuprofen through beads of sodium alginate and hydroxy ethyl cellulose blends. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 102, n. 6, p. 5708–5718, 2006.

KUDI, A. C.; UMOH, J. U.; EDUVIE, L. O.; GEFU, J. Screening of some Nigerian medicinal plants for antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 67, n. 2, p. 225–228, 1999.

KUILA, S. B.; RAY, S. K. Separation of benzene-cyclohexane mixtures by filled blend membranes of carboxymethyl cellulose and sodium alginate. **Separation and Purification Technology**, v. 123, p. 45–52, 2014.

KUMAR, B.; NEGI, Y. S. Water absorption and viscosity behaviour of thermally stable novel graft copolymer of carboxymethyl cellulose and poly(sodium 1-hydroxy acrylate). **Carbohydrate Polymers**, n. 7, p. 0–1, 2017.

LAMKE, L. O.; NILSSON, G. E.; REITHNER, H. L. The evaporative water loss from burns and the water-vapour permeability of grafts and artificial membranes used in the treatment of burns. **Burns**, v. 3, n. 3, p. 159–165, 1977.

LAMOUDI, L.; CHAUMEIL, J. C.; DAOUD, K. Swelling, erosion and drug release characteristics of Sodium Diclofenac from heterogeneous matrix tablets. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 31, p. 93–100, 2016.

LAZARUS, G. S. Definitions and Guidelines for Assessment of Wounds and Evaluation of Healing. **Archives of Dermatology**, v. 130, n. 4, p. 489, 1994.

LEE, J. H.; LIM, S. J.; OH, D. H.; KU, S. K.; LI, D. X.; YONG, C. S.; CHOI, H. G. Wound healing evaluation of sodium fucidate-loaded polyvinylalcohol/sodium carboxymethylcellulose-based wound dressing. **Archives of Pharmacal Research**, v. 33, n. 7, p. 1083–1089, 2010.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 37, n. 1, p. 106–126, 2012.

LEICK, S.; HENNING, S.; DEGEN, P.; SUTER, D.; REHAGE, H. Deformation of liquid-filled calcium alginate capsules in a spinning drop apparatus. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 12, p. 2950, 2010.

LEUNG, V.; HARTWELL, R.; YANG, H.; GHAHARY, A.; KO, F. Bioactive Nanofibres for Wound Healing Applications. **Journal of Fiber Bioengineering and Informatics**, v. 1, n. 4, p. 1–14, 2011.

LEVY, A.; FRANK, M. B. O.; GEFEN, A. The biomechanical efficacy of dressings in preventing heel ulcers. **Journal of Tissue Viability**, v. 24, n. 1, p. 1–11, 2015.

LI, Y.; JIA, H.; PAN, F.; JIANG, Z.; CHENG, Q. Enhanced anti-swelling property and dehumidification performance by sodium alginate-poly(vinyl alcohol)/polysulfone composite hollow fiber membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 407–408, p. 211–220, 2012.

LINDHOLM, C.; BERGSTEN, A.; BERGLUND, E. Chronic wounds and nursing care. **Journal of wound care**, v. 8, n. 1, p. 5–10, 1999.

LONAPPAN, L.; BRAR, S. K.; DAS, R. K.; VERMA, M.; SURAMPALLI, R. Y. Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. **Environment International**, v. 96, p. 127–138, 2016.

LONG, C. C.; FINLAY, A. Y. The finger-tip unit-a new practical measure. **Clinical and Experimental Dermatology**, v. 16, n. 6, p. 444–447, nov. 1991.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidríflicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005.

MA, J.; WANG, H.; HE, B.; CHEN, J. A preliminary in vitro study on the fabrication and tissue engineering applications of a novel chitosan bilayer material as a scaffold of human neonatal dermal fibroblasts. **Biomaterials**, v. 22, n. 4, p. 331–336, 2001.

MAGEE, D. J.; ZACHAZEWSKI, J. E.; QUILLEN, W. S.; MANSKE, R. C.; BYL, N. N.; BARBE, M. F.; DOLAN, C. B.; GLASS, G. **Pathology and Intervention in Musculoskeletal Rehabilitation**. 2 ed. Elsevier Inc., 2016.

MANDELBAUM, S. H.; PAMPADO, É.; SANTIS, D.; HELENA, M.; ANA, S. Cicatrização conceitos atuais e recursos auxiliares. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n. 4, p. 393–410, 2003.

MANE, S.; PONRATHNAM, S.; CHAVAN, N. Effect of Chemical Crosslinking on Properties of Polymer Microbeads: A Review. **Canadian Chemical Transactions**, v. 3, n. 4, p. 473–485, 2016.

MARTINEAU, L.; SHEK, P. N. Evaluation of a bi-layer wound dressing for burn care: I. Cooling and wound healing properties. **Burns**, v. 32, n. 1, p. 70–76, 2006.

MASUELLI, M. A.; ILLANES, C. O. Review of the characterization of sodium alginate by intrinsic viscosity measurements . Comparative analysis between conventional and single point methods. **International Journal of BioMaterials Science and Engineering**, v. 1, n. 1, p. 1–11, 2014.

MAVER, T.; GRADIŠNIK, L.; KUREČIČ, M.; HRIBERNIK, S.; SMRKE, D. M.; MAVER, U.; KLEINSCHKE, K. S. Layering of different materials to achieve optimal conditions for treatment of painful wounds. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 529, n. 1–2, p. 576–588, 2017.

MAVER, T.; HRIBERNIK, S.; MOHAN, T.; SMRKE, D. M.; MAVER, U.; STANA-KLEINSCHKE, K. Functional wound dressing materials with highly tunable drug release properties. **RSC Advances**, v. 5, n. 95, p. 77873–77884, 2015.

MAZUMDAR, K.; DASTIDAR, S. G.; PARK, J. H.; DUTTA, N. K. The anti-inflammatory non-antibiotic helper compound diclofenac: An antibacterial drug target. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 28, n. 8, p. 881–891, 2009.

MENDES, A. C.; GORZELANNY, C.; HALTER, N.; SCHNEIDER, S. W.; CHRONAKIS, I. S. Hybrid electrospun chitosan-phospholipids nanofibers for transdermal drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 510, n. 1, p. 48–56, 2016.

MI, F. L.; SHYU, S. S.; WU, Y. B.; SCHOUNG, J. Y.; TSAI, Y. H.;

HUANG, Y. Bin; HAO, J. Y. Control of wound infections using a bilayer chitosan wound dressing with sustainable antibiotic delivery. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 59, n. 3, p. 438–449, 2002.

MICHALSKA-SIONKOWSKA, M.; WALCZAK, M.; SIONKOWSKA, A. Antimicrobial activity of collagen material with thymol addition for potential application as wound dressing. **Polymer Testing**, v. 63, p. 360–366, 2017.

MISHRA, R. K.; BANTHIA, A. K.; MAJEED, A. B. A. Pectin based formulations for biomedical applications: A review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 5, n. 4, p. 1–7, 2012.

MOGOŞANU, G. D.; GRUMEZESCU, A. M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 463, n. 2, p. 127–136, 2014.

MOMOH, F. U.; BOATENG, J. S.; RICHARDSON, S. C. W.; CHOWDHRY, B. Z.; MITCHELL, J. C. Development and functional characterization of alginate dressing as potential protein delivery system for wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 137–150, nov. 2015.

MORAIS, L. C.; CAMPANA FILHO, S. P. Carboximetilação de Polpas de Bagaço de Cana-de-Açúcar e Caracterização dos Materiais Absorventes Obtidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 9, n. 4, p. 46–51, 1999.

MUKHOPADHYAY, P.; SARKAR, K.; SOAM, S.; KUNDU, P. P. Formulation of pH-responsive carboxymethyl chitosan and alginate beads for the oral delivery of insulin. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 129, n. 2, p. 835–845, 2013.

MÜLLER, J. M.; SANTOS, R. L. Dos; BRIGIDO, R. V. Produção de alginato por microrganismos. **Polímeros**, v. 21, p. 305–310, 2011.

MUNARIN, F.; TANZI, M. C.; PETRINI, P. Advances in biomedical applications of pectin gels. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 51, n. 4, p. 681–689, 2012.

NG, S. F.; JUMAAT, N. Carboxymethyl cellulose wafers containing antimicrobials: A modern drug delivery system for wound infections. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 173–179, 2014.

NG, S. F.; TAN, S. L. Development and in vitro assessment of alginate bilayer films containing the olive compound hydroxytyrosol as an alternative for topical chemotherapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 495, n. 2, p. 798–806, 2015.

NÍ ANNAIDH, A.; BRUYÈRE, K.; DESTRADE, M.; GILCHRIST, M. D.; OTTÉNIO, M. Characterization of the anisotropic mechanical properties of excised human skin. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 5, n. 1, p. 139–148, 2012.

NOGUEIRA, R.; QUEIROZ, S. M.; SILVA, G. E. B.; ROCHA, W. F. C.; SARMANHO, G. F.; ALMEIDA, R. R. R.; MOREIRA, G. F. Determination of volatiles in pharmaceutical certified reference materials. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 9, p. 1636–1646, 2012.

NORAJIT, K.; KIM, K. M.; RYU, G. H. Comparative studies on the characterization and antioxidant properties of biodegradable alginate films containing ginseng extract. **Journal of Food Engineering**, v. 98, n. 3, p. 377–384, 2010.

NOSHIRVANI, N.; GHANBARZADEH, B.; GARDRAT, C.; REZAEI, M. R.; HASHEMI, M.; LE COZ, C.; COMA, V. Cinnamon and ginger essential oils to improve antifungal, physical and mechanical properties of chitosan-carboxymethyl cellulose films. **Food Hydrocolloids**, v. 70, p. 36–45, 2017a.

NOSHIRVANI, N.; GHANBARZADEH, B.; MOKARRAM, R. R.; HASHEMI, M.; COMA, V. Preparation and characterization of active emulsified films based on chitosan-carboxymethyl cellulose containing zinc oxide nano particles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 99, p. 530–538, 2017b.

OH, S. T.; KIM, S. H.; JEONG, H. Y.; LEE, J. M.; CHO, J. W.; PARK, J. S. The mechanical properties of polyurethane foam wound dressing hybridized with alginate hydrogel and jute fiber. **Fibers and Polymers**, v. 14, n. 2, p. 173–181, 2013.

OKONOGI, S.; KHONGKHUNTHIAN, S.; JATURASITHA, S. Development of mucoadhesive buccal films from rice for pharmaceutical delivery systems. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 8, n. 6, p. 262–267, 2014.

OLIVEIRA, A. F.; SILVEIRA, C. B.; ERNANI, P. R.; BALBINOT, E. S.; SOLDI, V. Potassium Ions Release from Polysaccharide Films. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 2, p. 211–216, 2011.

ORTIZ, J. A.; MATSUHIRO, B.; ZAPATA, P. A.; CORRALES, T.; CATALINA, F. Preparation and characterization of maleoylagarose/PNIPAAm graft copolymers and formation of polyelectrolyte complexes with chitosan. **Carbohydrate Polymers**, v. 182, p. 81–91, 2018.

OYANE, A.; KIM, H.-M.; FURUYA, T.; KOKUBO, T.; MIYAZAKI, T.; NAKAMURA, T. Preparation and assessment of revised simulated body fluids. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 65A, n. 2, p. 188–195, 2003.

PAVLATH, A. E.; ROBERTSON, G. H. Biodegradable Polymers vs. Recycling: What Are the Possibilities. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 231–241, 1999.

PAWAR, S. N.; EDGAR, K. J. Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. **Biomaterials**, v. 33, n. 11, p. 3279–3305, 2012.

PAWAR, H. V.; TETTEH, J.; BOATENG, J. S. Preparation, optimisation and characterisation of novel wound healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 102, p. 102–110, 2013.

PEPPAS, N. A.; HILT, J. Z.; KHADEMHOSEINI, A.; LANGER, R. Hydrogels in biology and medicine: From molecular principles to bionanotechnology. **Advanced Materials**, v. 18, n. 11, p. 1345–1360, 2006.

PEPPAS, N. A.; SAHLIN, J. J. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, n. 2, p. 169–172, 1989.

PHAECHAMUD, T.; ISSARAYUNGYUEN, P.; PICHAYAKORN, W. Gentamicin sulfate-loaded porous natural rubber films for wound dressing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 85, p. 634–644, 2016.

PICCIRILLO, G.; BOCHICCHIO, B.; PEPE, A.; SCHENKE-LAYLAND, K.; HINDERER, S. Electrospun poly-L-lactide scaffold for the controlled and targeted delivery of a synthetically obtained Diclofenac prodrug to treat actinic keratosis. **Acta Biomaterialia**, v. 52, p. 187–196, 2017.

PIMENTA, A. F. R.; ASCENSO, J.; FERNANDES, J. C. S.; COLAÇO, R.; SERRO, A. P.; SARAMAGO, B. Controlled drug release from hydrogels for contact lenses: Drug partitioning and diffusion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 515, n. 1–2, p. 467–475, 2016.

POTT, F. S.; MEIER, M. J.; STOCCO, J. G. D.; CROZETA, K.; RIBAS, J. D. The effectiveness of hydrocolloid dressings versus other dressings in the healing of pressure ulcers in adults and older adults: a systematic review and meta-analysis. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 22, n. 3, p. 511–520, 2014.

QIN, Y. Absorption Characteristics of Alginate Wound Dressings. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 91, n. 2, p. 953–957, 2004.

QIN, Y. The characterization of alginate wound dressings with different fiber and textile structures. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 100, n. 3, p. 2516–2520, 2006.

QUEEN, D.; GAYLOR, J. D.; EVANS, J. H.; COURTNEY, J. M.; REID, W. H. The preclinical evaluation of the water vapour transmission rate through burn wound dressings. **Biomaterials**, v. 8, n. 5, p. 367–71, 1987.

RACHTANAPUN, P.; LUANGKAMIN, S.; TANPRASERT, K.; SURIYATEM, R. Carboxymethyl cellulose film from durian rind. **LWT - Food Science and Technology**, v. 48, n. 1, p. 52–58, 2012.

RAMLI, N. A.; WONG, T. W. Sodium carboxymethylcellulose scaffolds and their physicochemical effects on partial thickness wound healing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, n. 1–2, p. 73–82, 2011.

RAO, K. M.; KUMAR, A.; HAN, S. S. Poly(acrylamidoglycolic acid) nanocomposite hydrogels reinforced with cellulose nanocrystals for pH-sensitive controlled release of diclofenac sodium. **Polymer Testing**, v. 64, p. 175–182, 2017.

REN, H.; GAO, Z.; WU, D.; JIANG, J.; SUN, Y.; LUO, C. Efficient Pb(II) removal using sodium alginate-carboxymethyl cellulose gel beads: Preparation, characterization, and adsorption mechanism. **Carbohydrate Polymers**, v. 137, p. 402–409, 2016.

REZVANAIN, M.; AHMAD, N.; MOHD AMIN, M. C. I.; NG, S. F. Optimization, characterization, and in vitro assessment of alginate-pectin ionic cross-linked hydrogel film for wound dressing applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 97, p. 131–140, 2017.

REZVANIAN, M.; MOHD AMIN, M. C. I.; NG, S. F. Development and physicochemical characterization of alginate composite film loaded with simvastatin as a potential wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 137, p. 295–304, 2016.

RHIM, J. Physical and mechanical properties of water resistant sodium alginate films. **LWT - Food Science and Technology**, v. 37, p. 323–330, 2004.

RODRIGUES, A. P.; SANCHEZ, E. M. S.; COSTA, A. C. da; MORAES, Â. M. The Influence of Preparation Conditions on the Characteristics of Chitosan-Alginate Dressings for Skin Lesions. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 109, p. 2703–2710, 2008.

ROKHADE, A. P.; AGNIHOTRI, S. A.; PATIL, S. A.; MALLIKARJUNA, N. N.; KULKARNI, P. V.; AMINABHAVI, T. M. Semi-interpenetrating polymer network microspheres of gelatin and sodium carboxymethyl cellulose for controlled release of ketorolac tromethamine. **Carbohydrate Polymers**, v. 65, n. 3, p. 243–252, 2006.

SAÏDI, L.; VILELA, C.; OLIVEIRA, H.; SILVESTRE, A. J. D.; FREIRE, C. S. R. Poly(N-methacryloyl glycine)/nanocellulose composites as pH-sensitive systems for controlled release of diclofenac. **Carbohydrate Polymers**, v. 169, p. 357–365, 2017.

SANTOS, I. C. R. V.; SOUZA, M. A. de O.; ANDRADE, L. N. V. de; LOPES, M. P.; BARROS E SILVA, M. F. A. de; SANTIAGO, R. T. Caracterização do atendimento de pacientes com feridas na Atenção Primária. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v. 15, n. 4, p. 613–620, 2014.

SARASWATHI, R.; KRISHNAN, P. N.; DILIP, C.; SHABIR ALI, T. K. Formulation and evaluation of transdermal patches of curcumin. **Der Pharmacia Lettre**, v. 2, n. 5, p. 117–126, 2010.

SCHOELLHAMMER, C.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 3, p. 393–407, 2014.

SHAKESPEARE, P. Burn wound healing and skin substitutes. **Burns**, v. 27, n. 5, p. 517–522, 2001.

SHARMA, C.; DINDA, A. K.; POTDAR, P. D.; MISHRA, N. C. Fabrication of quaternary composite scaffold from silk fibroin, chitosan, gelatin, and alginate for skin regeneration. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 132, n. 44, p. 1–12, 2015.

SHEN, X.; YU, D.; ZHU, L.; BRANFORD-WHITE, C.; WHITE, K.; CHATTERTON, N. P. Electrospun diclofenac sodium loaded Eudragit® L 100-55 nanofibers for colon-targeted drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 408, n. 1–2, p. 200–207, 2011.

SHINGADE, G.; AAMER, Q.; SABALE, P.; ND, G.; MV, G.; SL, J.; GAIKWAD, D. Review On: Recent Trend On Transdermal Drug Delivery System. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 2, n. 1, p. 66–75, 2012.

SIDDARAMAIAH; SWAMY, T. M. M.; RAMARAJ, B.; LEE, J. H. Sodium alginate and its blends with starch: Thermal and morphological properties. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 109, n. 6, p. 4075–4081, 2008.

SIEPMANN, J.; PODUAL, K.; SRIWONGJANYA, M.; PEPPAS, N. A.; BODMEIER, R. A New Model Describing the Swelling and Drug Release Kinetics from Hydroxypropyl Methylcellulose Tablets. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 88, n. 1, p. 65–72, 1999.

SILVA, D.; PINTO, L. F. V.; BOZUKOVA, D.; SANTOS, L. F.; SERRO, A. P.; SARAMAGO, B. Chitosan/alginate based multilayers to control drug release from ophthalmic lens. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 147, p. 81–89, 2016.

SINGH, A. V. Biopolymers in Drug Delivery: A Review. **Pharmacology online**, v. 674, p. 666–674, 2011.

SIONKOWSKA, A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 36, n. 9, p. 1254–1276, 2011.

SOARES, J. P.; SANTOS, J. E.; CHIERICE, G. O.; CAVALHEIRO, E. T. G. Thermal behavior of alginic acid and its sodium salt. **Ecletica Quimica**, v. 29, n. 2, p. 57–63, 2004.

SOUZA, R. F. B.; SOUZA, F. C. B.; MORAES, Â. M. Polysaccharide-based membranes loaded with erythromycin for application as wound dressings. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 133, n. 22, p. 1–15, 2016.

SPERLING L.H. **Introduction to physical polymer science**. 4 ed. Wiley-Interscience, 2006.

SRIPRIYA, R.; KUMAR, M. S.; SEHGAL, P. K. Improved collagen bilayer dressing for the controlled release of drugs. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 70B, n. 2, p. 389–396, 2004.

SU, J. F.; HUANG, Z.; YUAN, X. Y.; WANG, X. Y.; LI, M. Structure and properties of carboxymethyl cellulose/soy protein isolate blend edible films crosslinked by Maillard reactions. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 1, p. 145–153, 2010.

SUN, J.; TAN, H. Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications. **Materials**, v. 6, n. 4, p. 1285–1309, 2013.

SWAMY, B. Y.; PRASAD, C. V.; REDDY, C. L. N.; SUDHAKARA, P.; CHUNG, I.; SUBHA, M. C. S.; CHOWDOJI RAO, K. Preparation of sodium alginate/poly(vinyl alcohol) blend microspheres for controlled release applications. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 125, n. 1, p. 555–561, 5 jul. 2012.

SWAMY, B. Y.; YUN, Y. S. In vitro release of metformin from iron (III) cross-linked alginate-carboxymethyl cellulose hydrogel beads. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 77, p. 114–119, 2015.

TABOR, A.; BLAIR, R. **PERSONAL CARE AND COSMETIC TECHNOLOGY** Series Editor : Meyer Rosen. William Andrew, 2009.

TAHARA, K.; YAMAMOTO, K.; NISHIHATA, T. Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. **Journal of Controlled Release**, v. 35, n. 1, p. 59–66, 1995.

TAN, L.; SHI, R.; JI, Q.; WANG, B.; QUAN, F.; XIA, Y. Effect of Na⁺ and Ca²⁺ on the thermal degradation of carboxymethylcellulose in air. **Polymers and Polymer Composites**, v. 25, n. 4, p. 309–314, 2017.

THU, H. E.; NG, S. F. Gelatine enhances drug dispersion in alginate bilayer film via the formation of crystalline microaggregates. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 454, n. 1, p. 99–106, 2013.

THU, H. E.; ZULFAKAR, M. H.; NG, S. F. Alginate based bilayer hydrocolloid films as potential slow-release modern wound dressing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 434, n. 1–2, p. 375–383, 2012.

TITA, B.; FULIAS, A.; BANDUR, G.; LEDETI, I.; TITA, D. Application of thermal analysis to study the compatibility of sodium diclofenac with different pharmaceutical excipients. **Revista De Chimie**, v. 62, n. 4, p. 443–454, 2011.

TONCHEVA, A.; PANEVA, D.; MANOLOVA, N.; RASHKOV, I.; MITA, L.; CRISPI, S.; DAMIANO, G. M. Dual vs. single spinneret electrospinning for the preparation of dual drug containing non-woven fibrous materials. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 439, p. 176–183, 2013.

TONG, Q.; XIAO, Q.; LIM, L. T. Preparation and properties of pullulan-alginate-carboxymethylcellulose blend films. **Food Research International**, v. 41, n. 10, p. 1007–1014, 2008.

TRINCA, R. B.; WESTIN, C. B.; DA SILVA, J. A. F.; MORAES, Â. M. Electrospun multilayer chitosan scaffolds as potential wound dressings for skin lesions. **European Polymer Journal**, v. 88, p. 161–170, 2017.

TSIRIGOTIS-MANIECKA, M.; GANCARZ, R.; WILK, K. A. Polysaccharide hydrogel particles for enhanced delivery of hesperidin: Fabrication, characterization and in vitro evaluation. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 532, p. 48–56, 2017.

TUDJA, P.; KHAN, M. Z. I.; MEŠTROVIC, E.; HORVAT, M.; GOLJA, P. Thermal Behaviour of Diclofenac Sodium: Decomposition and Melting Characteristics. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 49, n. 10, p. 1245–1250, 2001.

ULUBAY, M.; YURT, K. K.; KAPLAN, A. A.; ATILLA, M. K. The use of diclofenac sodium in urological practice: A structural and neurochemical based review. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 1, n. 2016, p. 1–5, 2016.

ULUBAYRAM, K.; CAKAR, A. N.; KORKUSUZ, P.; ERTAN, C.; HASIRCI, N. EGF containing gelatin-based wound dressings. **Biomaterials**, v. 22, n. 11, p. 1345–1356, 2001.

UZ, M.; ALTINKAYA, S. A. Development of mono and multilayer antimicrobial food packaging materials for controlled release of potassium sorbate. **LWT - Food Science and Technology**, v. 44, n. 10, p. 2302–2309, 2011.

VAN RIJSWIJK, L. Ingredient- based wound dressing classification: A paradigm shift that is passé and in need of replacement. **Wound Care**, v. 15, p. 11–14, 2006.

VINKLÁRKOVÁ, L.; MASTEIKOVÁ, R.; VETCHÝ, D.; DOLEŽEL, P.; BERNATONIENĖ, J. Formulation of Novel Layered Sodium Carboxymethylcellulose Film Wound Dressings with Ibuprofen for Alleviating Wound Pain. **BioMed Research International**, v. 2015, p. 1–11, 2015.

VOWDEN, K.; VOWDEN, P. Wound dressings: principles and practice. **Surgery (Oxford)**, v. 32, n. 9, p. 462–467, 2014.

WALKER, M.; HOBOT, J. A.; NEWMAN, G. R.; BOWLER, P. G. Scanning electron microscopic examination of bacterial immobilisation in a carboxymethyl cellulose (AQUACEL) and alginate dressings. **Biomaterials**, v. 24, n. 5, p. 883–890, 2003.

WANG, L.; WANG, W.; LIAO, J.; WANG, F.; JIANG, J.; CAO, C.; LI, S. Novel bilayer wound dressing composed of SIS membrane with SIS cryogel enhanced wound healing process. **Materials Science and Engineering: C**, 2017.

WANG, M.; XU, L.; HU, H.; ZHAI, M.; PENG, J.; NHO, Y.; LI, J.; WEI, G. Radiation synthesis of PVP/CMC hydrogels as wound dressing. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 265, n. 1, p. 385–389, 2007.

WANG, Q.; WANG, W.; WANG, A. A pH sensitive carboxymethyl cellulose-g-poly (acrylic acid)/polyvinylpyrrolidone/sodium alginate composite hydrogel bead for the controlled release of diclofenac. **Journal of Controlled Release**, v. 213, n. 2015, p. e91–e92, 2015.

WANG, Q.; ZHANG, J.; WANG, A. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, n. 4, p. 731–737, 2009.

WARNER, T. D.; GIULIANO, F.; VOJNOVIC, I.; BUKASA, A.; MITCHELL, J. A.; VANE, J. R. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 13, p. 7563–8, 1999.

WIDGEROW, A. D.; KING, K.; TOCCO-TUSSARDI, I.; BANYARD, D. A.; CHIANG, R.; AWAD, A.; AFZEL, H.; BHATNAGER, S.; MELKUMYAN, S.; WIRTH, G.; EVANS, G. R. D. The burn wound exudate - An under-utilized resource. **Burns**, v. 41, n. 1, p. 11–17, 2015.

WILLIS, J. V.; KENDALL, M. J.; FLINN, R. M.; THORNHILL, D. P.; WELLING, P. G. The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 16, n. 6, p. 405–410, 1979.

WINTER, G. D. Formation of the scab and the rate of epithelisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. **Nature**, v. 193, n. 4812, p. 293–294, 1962.

WODASH, A. J. Wet-to-dry dressings do not provide moist wound healing. **Journal of the American College of Clinical Wound Specialists**, v. 4, n. 3, p. 63–66, 2012.

WONG, T. W.; RAMLI, N. A. Carboxymethylcellulose film for bacterial wound infection control and healing. **Carbohydrate Polymers**, v. 112, p. 367–375, 2014.

XIAO, C.; LU, Y.; LIU, H.; ZHANG, L. Preparation and characterization of konjac glucomannan and sodium carboxymethylcellulose blend films. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 80, n. 1, p. 26–31, 2001.

YADAV, M.; RHEE, K. Y.; PARK, S. J. Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxymethylcellulose/alginate composite blend films. **Carbohydrate Polymers**, v. 110, p. 18–25, 2014.

YANG, J. S.; XIE, Y. J.; HE, W. Research progress on chemical modification of alginate: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 84, n. 1, p. 33–39, 2011.

YUDANOVA, T. N.; RESHETOV, I. V. Modern wound dressings: Manufacturing and properties. **Pharmaceutical Chemistry Journal**, v. 40, n. 2, p. 85–92, 2006.

ZILBERMAN, M.; EGOZI, D.; SHEMESH, M.; KEREN, A.; MAZOR, E.; BARANES-ZEEVI, M.; GOLDSTEIN, N.; BERDICEVSKY, I.; GILHAR, A.; ULLMANN, Y. Hybrid wound dressings with controlled release of antibiotics: Structure-release profile effects and in vivo study in a guinea pig burn model. **Acta Biomaterialia**, v. 22, p. 155–163, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Nos Quadros A.1 e a A.2 apresentam-se a composição dos meios fluido corpóreo simulado (FCS), utilizado nos ensaios de liberação, e tampão PBS, utilizado para dissolução dos polímeros e quantificação do fármaco.

Quadro A.1: Composição do meio simulante fluido corpóreo simulado (FCS) para preparo de 1 L de solução (em H₂O).

Reagente	Quantidade
NaCl (Synth, Brasil)	8,036 g
NaHCO ₃ (Nuclear, Brasil)	0,352 g
KCl Sigma-Aldrich, EUA)	0,225 g
K ₂ HPO ₄ · 3H ₂ O (Nuclear, Brasil)	0,230 g
MgCl ₂ · 6H ₂ O (Synth, Brasil)	0,311 g
HCl (1,0 M) (Química Moderna)	40,0 mL
CaCl ₂ (Sigma-Aldrich, EUA)	0,293 g
Na ₂ SO ₄ (Nuclear, Brasil)	0,072 g
TRIS (Sigma-Aldrich, EUA)	6,063 g
* Ao final ajustar o pH em 7,4 com HCl (1,0 M) ou NaOH (1,0 M)	

Quadro A.2: Composição da solução tampão PBS.

Reagente	Quantidade (em 1 L de água)
NaH ₂ PO ₄ (Solução A) (Nuclear, Brasil)	6,0 g
Na ₂ HPO ₄ (Solução B) (Nuclear, Brasil)	7,1 g
Adicionar a Solução A até atingir o pH desejado (7,4)	

Por sua vez, as Figuras A.1 e A.2 apresentam as curvas padrões construídas em espectrofotômetro de diclofenaco de sódio em FCS e tampão PBS respectivamente.

Figura A.1: Curva padrão de diclofenaco de sódio em tampão FCS.

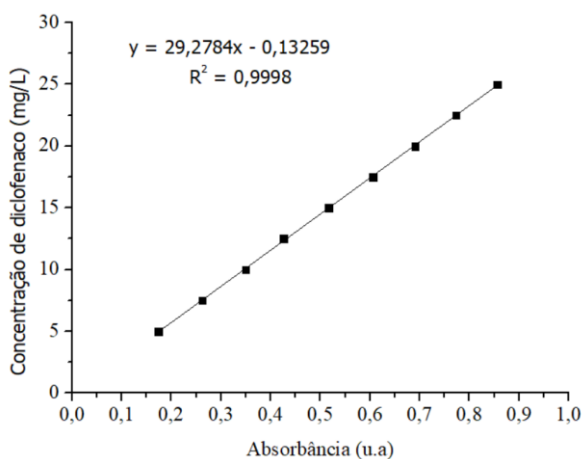
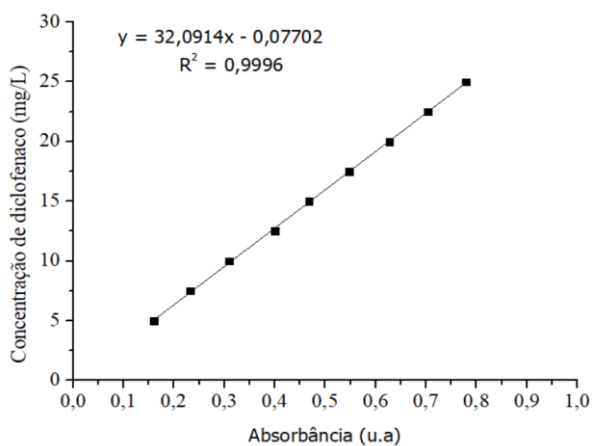


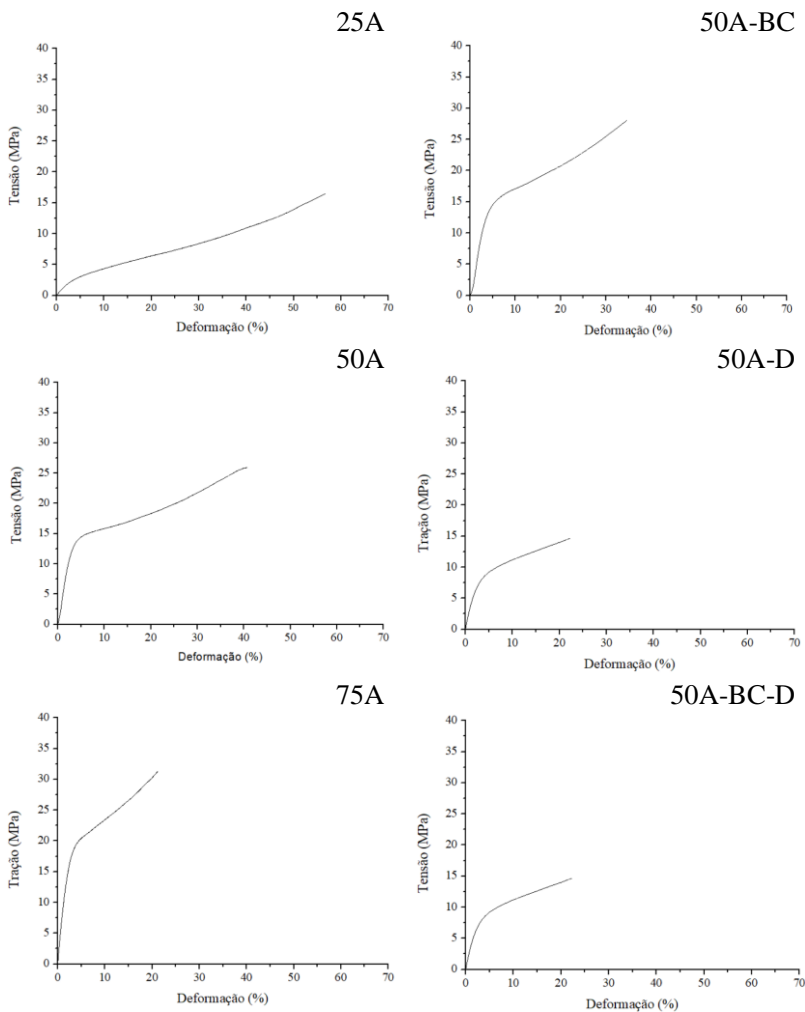
Figura A.2: Curva padrão de diclofenaco de sódio em tampão PBS.



APÊNDICE B

As curvas representativas dos ensaios mecânicos de deformação são apresentadas na Figura B.1.

Figura B.1: Curvas de tensão-deformação dos filmes 25A, 50A, 75A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D



APÊNDICE C

Nas Figuras C.1 e C.2 são apresentadas as curvas comparativa de TGA dos diferentes filmes.

Figura C.1: Comparação da análise termogravimétrica dos diferentes filmes 25A, 50A, 75A e 50A-BC.

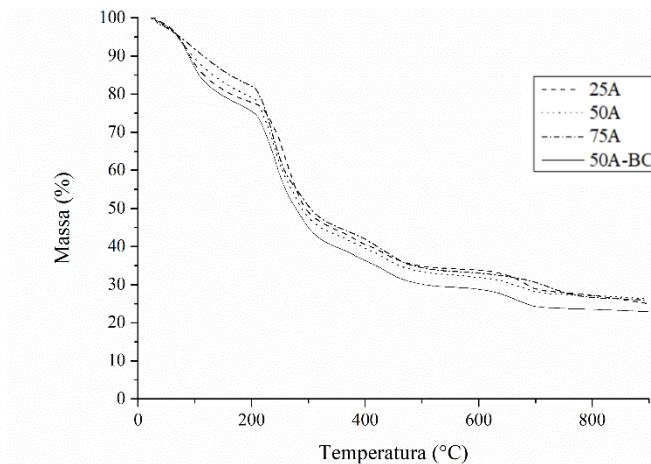
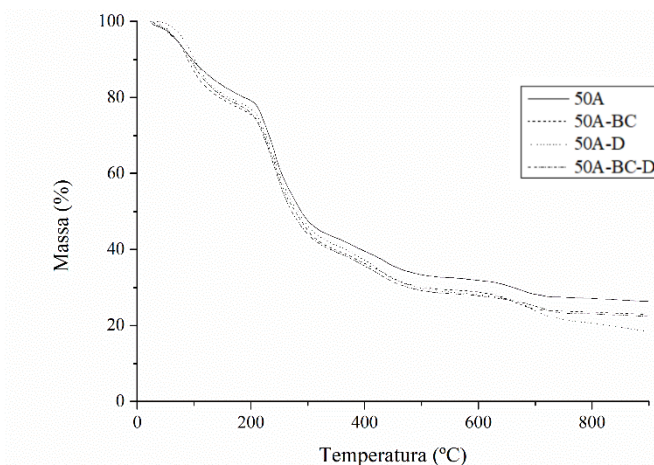


Figura C.2: Comparação da análise termogravimétrica dos diferentes filmes 50A, 50A-BC, 50A-D e 50A-BC-D.



APÊNDICE D

Na Figura D.1 apresentam-se os espectros dos polímeros alginato e carboximetilcelulose e do fármaco diclofenaco.

Figura D.1: Espectros de FTIR dos pós de alginato de sódio (A), carboximetilcelulose de sódio (B) e diclofenaco de sódio (C).

