

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS

ALINE CARLOS DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO POLISSACARÍDEO DA GOMA DO CAJUEIRO
(*Anacardium occidentale* L.) COMO AGENTE MUCOADESIVO E
CONTROLADOR DA LIBERAÇÃO EM COMPRIMIDOS MATRICIAIS

Goiânia

2016

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **Dissertação** **Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação


Nome completo do autor: Aline Carlos de Oliveira

Título do trabalho: Avaliação do polissacarídeo da goma do cajueiro (*annacardium occidentale* L.) como agente mucoadesivo e controlador da liberação em comprimidos matriciais

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do (a) autor (a)

Data: 17 / 01 / 2017

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

ALINE CARLOS DE OLIVEIRA

AVALIAÇÃO DO POLISSACARÍDEO DA GOMA DO CAJUEIRO
(*Anacardium occidentale* L.) COMO AGENTE MUCOADESIVO E
CONTROLADOR DA LIBERAÇÃO EM COMPRIMIDOS MATRICIAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Goiás, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto

Goiânia

2016

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Carlos de Oliveira, Aline

Avaliação do polissacarídeo da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) como agente mucoadesivo e controlador da liberação em comprimidos matriciais [manuscrito] / Aline Carlos de Oliveira. - 2016.

L, 50 f.: il.

Orientador: Profa. Dra. Ricardo Neves Marreto.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Goiânia, 2016.

Bibliografia.

Inclui gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. comprimidos matriciais. 2. mucoadesão. 3. polissacarídeo. 4. goma do cajueiro. I. Neves Marreto, Ricardo, orient. II. Título.]

CDU 615.1



Ministério da Educação
Universidade Federal de Goiás
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacéuticas



ATA DA SEÇÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Aluno (a): Aline Carlos de Oliveira

Orientador (a): Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto

Título da Dissertação: "Avaliação do polissacarídeo da goma do cajueiro (*Anacardium occidentale* L.) como agente mucoadesivo e controlador da liberação em comprimidos matriciais"

Data: 22 de setembro de 2016

Horário: 14:00 horas

Local: sala de aula do programa/anexo II da Faculdade de Farmácia

Sugestões*:

*Obs: sugestão de alteração de título da dissertação deve ser acompanhada de justificativa

Parecer da Banca Examinadora

Membro	Aprovado/R eprovado	Assinatura
Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto (FF/UFG) - Presidente	Aprovado	
Profa. Dra. Kátia Flávia Fernandes (ICB/UFG)	Aprovado	
Dr. Leonardo Gomes Souza (FF/UFG)	Aprovado	
Profa. Dra. Stephânia Fleury Taveira (FF/UFG) - Suplente		

Parecer Final	Aprovado/Reprovado	Aprovado
----------------------	---------------------------	----------

*Aos meus pais,
com amor, zelo, sempre
e tanto.*

AGRADECIMENTOS

Quando decidi seguir carreira acadêmica, confesso que imaginei que as coisas seriam diferentes. Finalizo com uma bagagem imensa, um copo que transborda e acho que se tivesse acontecido da forma que imaginei inicialmente, o resultado não seria o mesmo.

Aos meus pais, que sempre, em todas as ocasiões, sem cessar me incentivaram e não me deixaram desistir em nenhum momento. Essa força, que todos dizem que tenho, é exclusivamente devido a eles, que me deram suporte e me ensinaram a voar. Estendo o agradecimento aos meus familiares pelo reconhecimento e apoio.

Ao meu orientador, Ricardo Marreto, por ter respondido meus insistentes e-mails em 2012, por todas as oportunidades concedidas, tanto na iniciação científica quanto no Mestrado e por me fazer amadurecer em tantos aspectos, muito obrigada.

Ao meu amado Gabriel, por ter suportado as variações de humor, pelo companheirismo, por ter se esforçado para tornar o fardo mais leve de ser carregado.

Agradecimento especial àquelas que me acompanham desde o ensino fundamental, por 13 longos anos, vibrando comigo em cada conquista: Ananda, Carla e Cecília. Vocês resumem o que há de melhor em mim.

À Anna Paula, que abriu mão dos seus dias de descanso para me acompanhar no laboratório, tendo sempre ‘sim’ como resposta a qualquer solicitação de ajuda nos experimentos ou em um momento de frustração (principalmente).

À Maristella e Cássia, pelo suporte emocional e por acreditarem em mim sempre.

De forma carinhosa, agradeço ao Raphael e Letícia, que me acolheram, sempre com dedicação, me passando seus ensinamentos e me ajudando a amadurecer.

Ao meu parceiro Luís (Zé), que me ensinou que bondade e altruísmo não estão fora de moda e que, mesmo se decepcionando, não podemos deixar de lado o que acreditamos ser certo.

Ao meu irmão André Luiz, que se faz presente mesmo ausente, muito obrigada por todas as conversas, pelo companheirismo nas conquistas e por toda a ajuda.

Aos colegas de laboratório Ellen Maria/Sophia, Thainá, Jeane e Carolina obrigada pela ajuda que em algum momento me proporcionaram.

Agradecimento àqueles que me acompanharam inicialmente, me ajudando a dar os primeiros passos dentro do laboratório, o Rodrigo Alencar, a quem eu acompanhei durante minha iniciação científica e o Marco Júnio, que muito me acrescentou.

Leonardo Gomes, que sempre com paciência me auxiliou inúmeras vezes tanto na iniciação quanto no mestrado de forma exemplar e se tornou um exemplo de profissional e de pessoa para mim.

Obrigada especial à Fernanda (Fefê) por toda a ajuda e preocupação que vai além dos protocolos da UFG.

Aos colegas de qualidade da Sun Pharma Rô, Sônia, Sílvia, Daniele, Lidiane, Lucilene, Fabíola, Francelino, Ângela, e Mayara que se solidarizaram das mais diversas formas, muito obrigada.

Aos parceiros Ariadne, Jerônimo e Tauana que me proporcionaram momentos de tranquilidade, desabafos e muitas risadas, tornando meu cotidiano leve e aguentando meus questionamentos existenciais. Muito obrigada por me ensinarem tanto!

À minha gerente Regina Lasmar que mesmo sabendo da minha realidade, me deu a oportunidade de entrar na Sun Pharma, que em tão pouco tempo me ensinou tanto e me mostrou uma nova perspectiva, muito obrigada.

À professora Stephânia pela ajuda, contribuição com este trabalho e pelos momentos de descontração.

À Universidade Federal de Goiás, na qual me graduei e pós-graduei, tenho imenso orgulho e gratidão desta instituição que tanto me proporcionou como pessoa e pesquisadora. Por fim, meus agradecimentos às financiadoras deste projeto, CNPq, CAPES, FAPEG.

*"São as nossas escolhas
que mostram o que realmente somos,
muito mais do que as nossas habilidades."
(Alvo Dumbledore)*

RESUMO

Comprimidos matriciais contendo polissacarídeo extraído da goma do cajueiro (PGC) foram desenvolvidos no intuito de promover mucoadesão e liberação prolongada de fármacos modelo com diferente solubilidade aquosa (teofilina e cetoprofeno). Os comprimidos foram preparados pela mistura de fármaco (40%, m/m), diluente e PGC, este último em concentração na faixa de 10 a 50% (m/m). Comprimidos controle, sem PGC, foram preparados pela substituição do polissacarídeo por diluente. A compactação foi realizada em prensa hidráulica com força de compressão de 12,5 KN exercida por 10 segundos. Os comprimidos foram avaliados quanto as suas propriedades mecânicas, teor e liberação *in vitro* dos fármacos incorporados e quanto à sua capacidade de mucoadesão *ex vivo*. A friabilidade dos comprimidos atendeu aos limites da Farmacopeia Brasileira. A adição do polissacarídeo na formulação diminuiu significativamente a dureza dos compactos, a qual também foi afetada pelo tipo de fármaco incorporado. O teste de liberação *in vitro* foi realizado em meio ácido (2h), seguido de tampão fosfato 0,4 M pH 6,8 (6h) e o maior prolongamento da liberação foi observado no caso do cetoprofeno. Não foi possível observar um prolongamento significativo na liberação da teofilina, mesmo com o aumento da concentração do polissacarídeo na formulação. Para o cetoprofeno, comprimidos contendo 30% de PGC, foram capazes de promover a liberação de apenas 9% do fármaco em meio ácido. Em pH 6,8 a liberação do cetoprofeno foi gradual. A linearização dos dados de liberação mostrou que o modelo de Higuchi foi o que melhor descreveu o comportamento das matrizes. Os testes de mucoadesão demonstraram que a presença do polissacarídeo conferiu mucoadesividade à forma farmacêutica. O grau de mucoadesão foi dependente da concentração do PGC na formulação, sendo maior quando 30% (m/m) do polissacarídeo foram adicionados à formulação. Os resultados sugerem o uso do PGC como agente prolongador da liberação de fármacos pouco solúveis em água em comprimidos matriciais, assim como demonstram seu potencial como agente mucoadesivo.

Palavras-chave: comprimidos matriciais, mucoadesão, polissacarídeo, goma do cajueiro.

ABSTRACT

Matricial tablets containing cashew gum polysaccharide (PGC) have been developed in order to promote mucoadhesion and prolonged release of model drugs with different water solubilities (theophylline and ketoprofen). Tablets were prepared by mixing the drug (40% m/m), diluent and PGC (10 to 50%, m/m). The control formulations were prepared by adding diluent instead polysaccharide. Tablets were prepared in a hydraulic press with 12.5 kN compaction force and 10s dwell time. Then, tablets were evaluated for their mechanical properties, drug content, drug *in vitro* release and mucoadhesive properties. The friability of the tablets met the limits recommended by the Brazilian Pharmacopoeia. The addition of the polysaccharide in the formulation significantly reduced the tablet hardness, which was also affected by the type of drug incorporated. The *in vitro* release test was carried out in acid medium (2h), followed by 0.4 M phosphate buffer pH 6.8 (6h). A more prolonged profile was achieved in ketoprofen-loaded tablets. In the case of theophylline-loaded tablets, prolonged release was less effective, even when the highest PGC concentration was used (50%, w/w). Ketoprofen-loaded tablets prepared with 30% of PGC released only 9% of the drug in acidic medium. In phosphate buffer, PGC tablets were capable to prolong ketoprofen release. Linearization of the drug release data showed that PGC tablets best fitted the Higuchi model. Mucoadhesion tests showed that the presence of polyssacharide increase tablet adhesion on the bowel membrane. The degree of mucoadhesion was dependent of the PGC concentration, it was greater when 30% (w/w) polysaccharide was added. The results suggests the use of cashew gum polysaccharide in matrix tablets for prolonged release of water-insoluble drugs and as mucoadhesive agent.

Keywords: matrix tablets, mucoadhesion, polyssacharide, cashew gum.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alterações observadas em comprimidos de matriz hidrofílica após administração	13
Figura 2. Fragmento da estrutura do polissacarídeo da goma do cajueiro.....	17
Figura 3. Estrutura química do cetoprofeno.....	23
Figura 4. Estrutura química da Teofilina.....	23
Figura 5. Mucosa intestinal e aparato utilizado no teste de mucoadesão.....	29
Figura 6. Liberação <i>in vitro</i> do cetoprofeno em meio HCl seguido de tampão a partir das formulações controle e contendo polissacarídeo.....	33
Figura 7. Linearização das curvas de liberação do cetoprofeno em meio pH 1,2 (HCl) e 6,8 (tampão fosfato) nos modelos de Higuchi e Ordem zero.....	35
Figura 8. Liberação <i>in vitro</i> da teofilina em meio HCl seguido de tampão a partir das formulações controle e contendo polissacarídeo na concentração de 30% ou 50%.....	36
Figura 9. Linearização das curvas de liberação <i>in vitro</i> da teofilina a partir de comprimidos contendo PGC, em meio pH 1,2 (HCl) e 6,8 (Tampão) usando os modelos de Higuchi e de ordem zero.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição dos comprimidos matriciais contendo cetoprofeno.....	26
Tabela 2. Caracterização física dos comprimidos.....	30
Tabela 3. Desintegração dos comprimidos em diferentes meios.....	31
Tabela 4. Constante de velocidade de dissolução (k) do cetoprofeno a partir dos diferentes comprimidos e seus respectivos coeficientes de correlação (r^2), obtidos segundo os modelos cinéticos de ordem zero, primeira ordem e Higuchi.....	34
Tabela 5. Constante de velocidade de dissolução (k) da teofilina a partir dos diferentes comprimidos e seus respectivos coeficientes de correlação (r^2), obtidos segundo os modelos cinéticos de ordem zero, primeira ordem e Higuchi.....	37
Tabela 6. Mucoadesividade de comprimidos contendo polissacarídeo da goma do cajueiro....	39

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 Sistemas de liberação modificada de fármacos: comprimidos matriciais e polissacarídeos.....	12
2.2 Goma do cajueiro.....	16
2.2.1 APLICAÇÕES DA GOMA DO CAJUEIRO.....	19
2.3 Sistemas Mucoadesivos.....	20
2.4 Fármacos modelo utilizados no desenvolvimento dos sistemas de liberação.....	22
3 OBJETIVOS.....	24
3.1Objetivos específicos.....	24
4 METODOLOGIA.....	25
4.1 Origem do polissacarídeo da goma do cajueiro.....	25
4.2 Desenvolvimento e caracterização de comprimidos.....	25
4.3 Caracterização dos comprimidos.....	26
4.4 Análise de teor.....	26
4.5 Liberação <i>in vitro</i>.....	27
4.6 Cinética de liberação.....	27
4.7 Determinação da mucoadesão dos comprimidos.....	28
4.8 Análise estatística.....	29
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1 Obtenção e caracterização dos comprimidos.....	30
5.2 Estudos de liberação <i>in vitro</i>.....	32
5.3 Determinação da mucoadesão de comprimidos.....	38
6 CONCLUSÃO.....	41
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

Polímeros hidrofílicos, tais como os polissacarídeos, têm sido utilizados no desenvolvimento de comprimidos, pois conferem resistência mecânica a estes e podem promover liberação prolongada dos fármacos incorporados (VILLANOVA; AYRES; OREFICE; 2015). Polissacarídeos extraídos das gomas vegetais são biopolímeros frequentemente formados por cadeias complexas e altamente ramificadas, as quais são capazes de intumescer ao entrar em contato com meio aquoso, possibilitando assim seu uso como agente espessante, estabilizador de emulsões, encapsulante e gelificante (SILVA et al., 2010). Em âmbito industrial, a necessidade de encontrar alternativas biodegradáveis derivadas de fontes renováveis tem motivado a exploração do potencial tecnológico de biomoléculas. Nesse contexto, os polissacarídeos têm sido bastante investigados, devido ao seu baixo custo, biocompatibilidade e a abundância de fontes para sua extração e purificação (SIMKOVIC, 2010).

O cajueiro (*Anacardium occidentale L.*) é uma árvore da família *Anacardiaceae* originariamente brasileira, típica de climas tropicais, sendo encontrada nas regiões Norte e Nordeste (SANCHO et al., 2007). O principal produto desta planta é sua castanha, porém existe um grande potencial para a exploração comercial de sua goma exsudada (KUMAR. et al., 2012), levando em consideração a grande dimensão da área cultivada com cajueiro no Brasil e sua elevada produção anual. Além disso, é importante salientar que a produção da goma do cajueiro independe das condições ambientais ou de ataques de micro-organismos, sendo possível sua retirada apenas com a incisão da casca das árvores (MOURA, 2009). Trata-se de um material com coloração que varia do amarelo pálido até o vermelho e que possui cátions metálicos em sua composição, sendo a maioria K^+ , Na^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} , os quais interferem diretamente na viscosidade desse material. Quando adicionada em água fria, a goma forma uma dispersão de alta viscosidade devido ao seu poder de intumescimento, porém a aplicação de calor leva à formação de uma dispersão de baixa viscosidade (ZAKARIA; ZAINIAH, 1996).

Estudos realizados com o polissacarídeo da goma do cajueiro na área farmacêutica, evidenciaram suas propriedades como agente protetor gástrico (CARVALHO et al., 2015), anti-inflamatório (YAMASSAKI et al., 2015) e curativo (MOREIRA et al., 2015). Além disso, as aplicações desse material tem sido investigadas na área de nanotecnologia (ARAUJO et al., 2012; BONATTO; SILVA, 2013; SILVA et al., 2009), na encapsulação de óleos essenciais (ABREU et al., 2012; COMUNIAN et al., 2016; OLIVEIRA; PAULA; DE PAULA, 2014), no

desenvolvimento de géis (GUILHERME et al., 2005; PAULA; GOMES; DE PAULA, 2002), como agente formador de filmes (SILVA et al., 2012; RODRIGUES et al., 2014; SILVA et al., 2014; FORATO et al., 2015; MOREIRA et al., 2015; PINTO, 2015; SILVA et al., 2016) e como aglutinante na matriz de comprimidos (GANESH et al., 2010; GOWTHAMARAJAN et al., 2011). Além das aplicações citadas acima, alguns polissacarídeos apresentam propriedades mucoadesivas, as quais são vantajosas do ponto de vista clínico. Bioadesão é definida como a adesão de um material à um substrato biológico e, no caso da mucoadesão, o substrato biológico é a camada de muco que reveste as diferentes mucosas do organismo. A inserção de agentes mucoadesivos em formas farmacêuticas pode aumentar o tempo de contato do sistema com o muco aumentando, conseqüentemente, a biodisponibilidade local e sistêmica dos fármacos (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009).

Tendo em vista o potencial de exploração econômica da goma do cajueiro e considerando a existência de pequeno número de estudos sobre as aplicações farmacêuticas desse material, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do polissacarídeo da goma do cajueiro na liberação de fármacos de diferentes solubilidades aquosas, assim como investigar suas propriedades de mucoadesão em comprimidos matriciais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Sistemas de liberação modificada de fármacos: comprimidos matriciais e polissacarídeos

A biodisponibilidade oral dos fármacos pode ser adversamente afetada por flutuações de pH, atividade enzimática intensa, entre outros fatores (FREIRE et al., 2006; ZARONI, 2006). Os sistemas de liberação modificada de fármacos foram desenvolvidos para melhorar o desempenho clínico do medicamento por vários mecanismos, incluindo a melhora da absorção e biodisponibilidade dos fármacos incorporados. Esses sistemas são capazes de promover a liberação do fármaco no seu sítio de ação ou de absorção, sob taxas controladas (PEZZINI; FERRAZ, 2007). No Quadro 1 estão apresentadas algumas vantagens da utilização dos sistemas de liberação modificada (AULTON, 2013).

Quadro 1 - Vantagens da utilização dos sistemas de liberação modificada de fármacos.

Vantagem	Explicação
Diminuição nas flutuações dos níveis plasmáticos do fármaco	O controle da velocidade de liberação elimina os picos e vales dos níveis sanguíneos
Redução da frequência de administração	Por liberar gradativamente o fármaco, pode-se administrar uma dose maior do medicamento
Redução dos efeitos colaterais	Ao diminuir os picos de concentração plasmática, diminui-se também as chances de ultrapassar os níveis terapêuticos e alcançar a toxicidade.
Redução dos custos globais de saúde	Embora o custo inicial seja alto, o custo global pode ser diminuído já que é possível garantir maior eficácia no tratamento
Maior conveniência e adesão	Devido a diminuição da frequência de administração, o paciente adere melhor ao tratamento

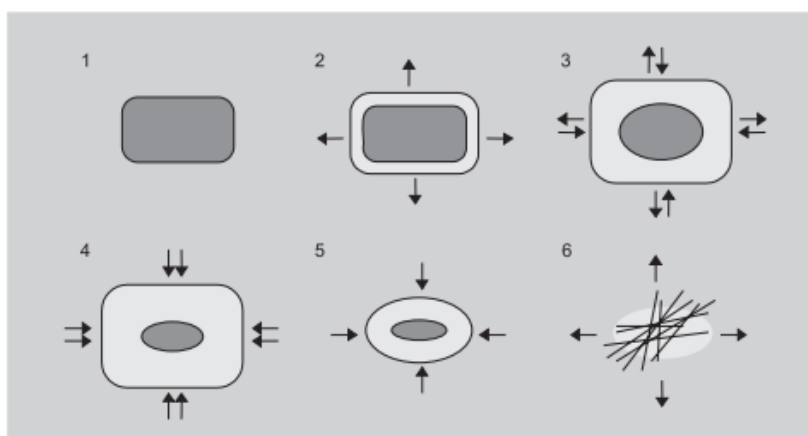
(Fonte: AULTON, 2013)

Os sistemas de liberação modificada podem ser multiparticulados ou monolíticos. Os sistemas monolíticos contém toda a dose do fármaco dentro de um comprimido ou cápsula,

enquanto que os sistemas multiparticulados tem a dose do fármaco dispersa em várias subunidades, as quais são combinadas em uma única unidade de dosagem (comprimido ou cápsula). Essas partículas ou subunidades podem ser pellets, grânulos ou minicomprimidos (COLLET; MORETON, 2005).

Uma das estratégias usadas para o preparo de sistemas de liberação modificada é a inclusão de polímeros hidrofílicos, tais como os polissacarídeos, na matriz de comprimidos (PEZZINI; FERRAZ, 2007). Sistemas matriciais são definidos como uma mistura de um ou mais fármacos com um agente gelificante capaz de exercer controle da difusão do fármaco da matriz para o meio (PATEL et al., 2011). Os fenômenos físico-químicos envolvidos no processo de liberação de um fármaco a partir das matrizes hidrofílicas são: (1) a difusão da água para dentro do comprimido, com conseqüente intumescimento do polímero, (2) dissolução do fármaco e sua difusão para o exterior, (3) erosão e desintegração da matriz. Esses mecanismos são complexos e simultâneos (SIEPMANN et al., 2010). Em suma, admite-se que ao entrar em contato com os fluidos do trato gastrointestinal, a água entra no sistema promovendo uma expansão nas cadeias poliméricas, sendo o fármaco liberado por difusão pela camada de gel formada ou por meio de erosão do sistema (LAMOUDI; CHAUMEIL; DAOUD, 2016). A solubilidade do fármaco (AULTON, 2013) e a concentração do polímero são fatores de grande importância na determinação da liberação do fármaco a partir das matrizes hidrofílicas (LANZILLOTI, 2012). A Figura 1 mostra esquematicamente as alterações nos comprimidos matriciais após o contato desses com meio líquido.

Figura 1. Alterações observadas em comprimidos de matriz hidrofílica após administração



1 – Matriz no estado seco; 2 – Início da hidratação e intumescimento da matriz; 3 e 4 – Aumento da hidratação e intumescimento da matriz, diminuição do núcleo seco e início da erosão das cadeias poliméricas; 5 – Aumento da erosão das cadeias poliméricas; 6 – Separação das cadeias poliméricas com liberação rápida do fármaco restante.
Fonte: Lopes, Lobo, Costa, 2005.

Os comprimidos matriciais podem ser preparados pela incorporação de diferentes polissacarídeos ou de polímeros sintéticos e semi-sintéticos. Os polissacarídeos apresentam vantagens frente aos polímeros oriundos de síntese, pois são biocompatíveis e biodegradáveis e podem ser obtidos a partir de uma ampla variedade de fontes no próprio país (GANESH et al., 2010).

As gomas são importantes fontes de polissacarídeos, apresentando em sua composição biopolímeros de cadeia pesada, geralmente com propriedades de intumescimento. Os polissacarídeos extraídos das gomas são capazes de formar géis ou dispersões de alta viscosidade, dependendo de sua concentração no meio. Além disso, podem ser utilizados como agentes emulsificantes e suspensores. Cada goma tem propriedades específicas, relacionadas com a estrutura molecular de seu polissacarídeo (AVACHAT; DASH; SHROTRIYA, 2011; WHISTLER, 1993). Diferentes polissacarídeos, extraídos de gomas ou não, têm sido utilizados no preparo de sistemas de liberação e nos próximos parágrafos, um breve descrição do uso de alguns deles será apresentada.

A goma xantana é um dos materiais utilizados como controlador da liberação em comprimidos (SANTOS; CAVALCANTI; CELLIGOI, 2011). Essa goma é um material biodegradável, biocompatível e capaz de formar gel na presença de água, tendo sido utilizada como material no desenvolvimento de matrizes de liberação controlada de fármacos (WADHER; KAKDE; UMEKAR, 2011). A goma xantana tem sido utilizada em misturas de polissacarídeos a fim de otimizar o controle da liberação de fármacos a partir da matriz de comprimidos. Jian e colaboradores (2012) investigaram a utilização da goma xantana isolada e em associação com a galactomanana, em diferentes proporções, visando controlar a liberação da teofilina. Os autores observaram que em meio ácido, por duas horas, não houve diferença significativa entre as formulações, mas os perfis se diferenciaram quando os comprimidos entraram em contato com o meio básico. A goma xantana conseguiu controlar a liberação do fármaco quando incorporada à matriz na concentração de 10% (p/p). No entanto, a inclusão da galactomanana na formulação levou a diminuição adicional da liberação do fármaco. Isso ocorreu devido ao estabelecimento de interações entre as cadeias desses polissacarídeos, o que modifica as propriedades físico-químicas da matriz (JIAN et al, 2012).

A pectina é heteropolissacarídeo amplamente utilizado no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos. Esse biopolímero está presente na parede celular de produtos vegetais, como o bagaço de maçã, albedo cítrico e capítulos de girassol, sendo extraída sob condições ácidas e altas temperaturas (CANTERI; WOSIACKI; SCHEER, 2012). Sua estrutura é degradada pelas enzimas secretadas pelas bactérias colônicas, porém é resistente às enzimas

presentes no estômago e intestino, sofrendo intumescimento nesses meios. Essa característica torna a pectina um material adequado para se desenvolver sistemas de liberação modificada de fármacos (MARRETO et al., 2013).

A pectina foi adicionada na matriz de comprimidos juntamente com o diluente fosfato de cálcio dibásico anidro (FCDA), em diferentes proporções, visando o controle da liberação de teofilina. Foram realizados testes de intumescimento e dissolução em diferentes meios no intuito de avaliar o comportamento deste material como controlador da liberação. Quando a razão pectina/FCDA foi $\geq 0,26$ foi observado intumescimento contínuo e uma baixa taxa de liberação de teofilina, independente do pH do meio utilizado. No entanto, quando a razão foi de 0,11, foi possível observar um aumento da liberação em meio básico, o que ocorreu devido a formação de uma camada fina de gel que não foi capaz de impedir a erosão da matriz (MAMANI et al., 2015).

A goma guar tem sido utilizada industrialmente como agente espessante em cosméticos, molhos, estabilizante em sorvetes, e como aglutinante e desintegrante em comprimidos. Sua capacidade de controlar a liberação de fármacos em comprimidos matriciais também foi avaliada (AVACHAT; DASH; SHROTRIYA, 2011). Matrizes contendo indometacina e goma guar permaneceram íntegras após 2 horas em meio HCl 0,1 M e após 3 horas em tampão fosfato pH 7,4, proporcionando liberação de apenas 21% do fármaco nesse período. Testes foram realizados na presença de material cecal de ratos e, nesse caso, a liberação foi de 91%, indicando que houve atuação das enzimas intestinais dos ratos sobre o sistema (PRASAD; KRISHNAIAH; SATYANARAYANA, 1998).

Nem todos os polissacarídeos são extraídos de gomas, como é o caso da pectina e da quitosana. Este último biopolímero é um heteropolissacarídeo obtido pela desacetilação da quitina, presente no hexoesqueleto de artrópodes. A quitosana é um biopolímero que apresenta comportamento pseudoplástico em dispersões aquosas, elevada capacidade de intumescimento, sendo utilizada como doador de viscosidade e, em sistemas de liberação, como um material capaz de controlar a liberação de fármacos, após sua adição na matriz ou como revestimento de formas farmacêuticas (BANSAL et al., 2011). A quitosana tem sido utilizada sozinha ou em associação com outros polissacarídeos, na tentativa de explorar ainda mais seu potencial. Li e colaboradores (2015) associaram quitosana com alginato de sódio na matriz de comprimidos, com o propósito de controlar a liberação de trimetazidina. Os autores avaliaram diferentes proporções na mistura e os perfis de liberação foram determinados utilizando fluido gástrico

simulado seguido de fluido intestinal simulado. Em geral, a liberação diminuiu na medida que se aumentou a proporção quitosana/alginato de sódio nas matrizes (LI et al., 2015).

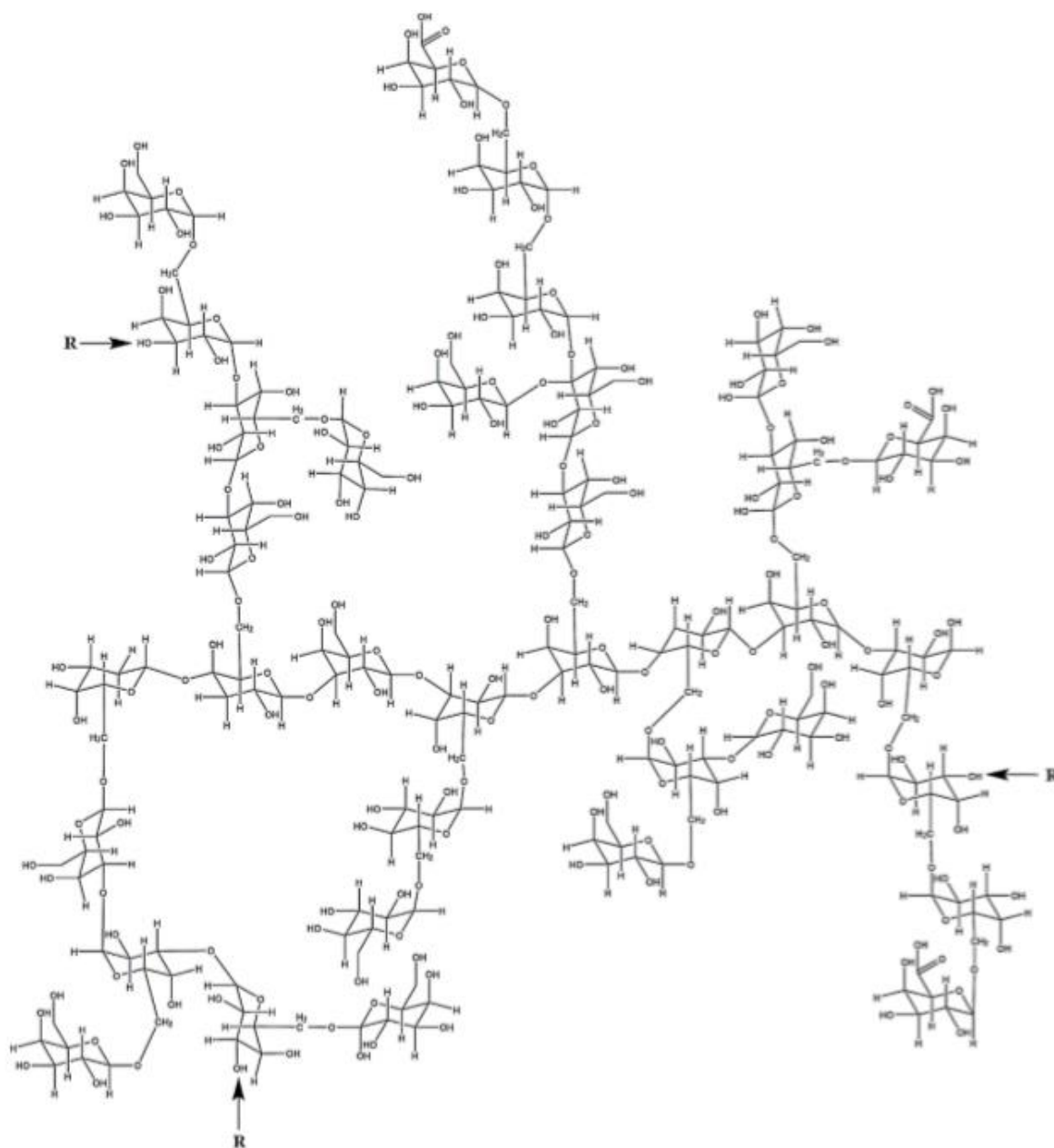
2.2 Goma do cajueiro

O cajueiro (*Anacardium occidentale L.*) é uma árvore de alto porte (6 a 12 metros de altura) nativa do nordeste brasileiro, está presente em países tropicais e subtropicais tendo, em 2012, cerca de 600.000 hectares de plantação. Tem sua origem na América Tropical, sendo sua exploração comercial restringida, inicialmente, à Índia, Brasil, Moçambique, Quênia e Tanzânia. No Brasil é explorada nos estados do Ceará, Piauí e Rio Grande do Norte. A goma é um exsudato produzido principalmente pelas células da casca, sendo armazenada nos poros ou canais e depois secretada (KUMAR et al., 2012; PESSOA; LEITE; PIMENTEL, 2006).

A goma do cajueiro é composta majoritariamente por um heteropolissacarídeo complexo ramificado. Esse polissacarídeo apresenta caráter ácido, baixo custo, atóxico, hidrofílico, biocompatível e biodegradável. Forma uma dispersão de baixa viscosidade e é precipitado por solventes orgânicos polares como o etanol. Sua cadeia é composta de arabinogalactanos com resíduos dos ácidos glicurônico e galacturônico nas cadeias laterais (MARQUES; ALBUQUERQUE; XAVIER-FILHO, 2012). A proporção dos monômeros que compõem a cadeia polissacarídica varia de acordo com a origem, idade, tempo de exsudação e condições climáticas nas quais as árvores foram submetidas. A composição química predominante é de galactose (61 – 72%), glicose (8 – 14%), ramnose (3,2 – 7%) e ácido galacturônico (4,7 – 5%) (Figura 2) (SILVA et al., 2010).

O efeito antimicrobiano da goma do cajueiro, bruta ou purificada com NaCl, foi avaliado e ambos os materiais apresentaram ação contra bactérias gram-positivas com concentração inibitória mínima de 40mg/mL (bruta) e 30 mg/mL (purificada), mas somente a goma pura exerceu efeito contra *E. coli* e *P. aeruginosa*. Seu mecanismo de ação antimicrobiana é devido a desintegração da estrutura bacteriana, interagindo com as cadeias de peptidoglicano (CAMPOS et al., 2012).

Figura 2. Fragmento da estrutura do polissacarídeo da goma do cajueiro.



R : D-manose, L-ramnose, L-arabinose ou 1,2 arabinose.

Fonte: Ribeiro et al., 2016.

As propriedades físico-químicas deste material dependem da origem e idade da árvore. Amostras de diferentes áreas (Sampa, Wenchi, Bole e Jirapa – Gana) com dois limites de idade (abaixo e acima de 10 anos) foram coletadas para investigar a influência da localização nas características da goma. A viscosidade se mostrou dependente da idade das árvores, sendo maior quando a goma foi produzida por árvores jovens. Já a goma produzida por árvores maduras, apresentaram maior concentração de proteínas, açúcares e fenóis (AKOTO et al., 2008). A viscosidade absoluta da goma do cajueiro em solução aquosa, na concentração de

2,5% (m/v), foi de 1,4 MPas, com comportamento newtoniano e baixa taxa de elasticidade (SILVA; PAULA & FEITOSA, 2007).

A estrutura do polissacarídeo foi investigada por Neto e colaboradores (2011) por meio da espectroscopia na região do infravermelho. A região *fingerprint* está entre 710 e 1040 cm^{-1} , pois é nessa faixa que as bandas relativas aos grupos funcionais característicos da estrutura estão presentes, como, por exemplo, as bandas dos grupos –OH fora do plano e estiramento do grupamento C-O. Também foram identificadas bandas relativas às hidroxilas no plano em 1379 cm^{-1} , ao grupamento C=O em 1643 cm^{-1} , e ao grupamento aldeído (C-H) em 2901 cm^{-1} (NETO et al., 2011). Silva e colaboradores (2016) utilizaram a espectroscopia no infravermelho para comparar o polissacarídeo da goma do cajueiro com o álcool polivinílico e com filmes desenvolvidos por meio da mistura desses polímeros. O espectro do polissacarídeo evidenciou uma banda em 1639 cm^{-1} associada à deformação axial dos grupos hidroxilas presentes na estrutura do polissacarídeo. O espectro dos filmes produzidos pela mistura PVA/PGC apresentou uma diminuição na intensidade das bandas da região 3500 a 3200 cm^{-1} devido a interação das cadeias desses polímeros, assim como a ausência da banda 1639 cm^{-1} citada anteriormente (SILVA et al., 2016).

Para avaliar a composição da goma do cajueiro, teste realizado por cromatografia de permeação em gel detectou a presença de 6% de um complexo polissacarídeo-proteína e 42% de polissacarídeo, que apresentou massa molecular em torno de $2,4 \times 10^4 \text{ g.mol}^{-1}$ (NETO et al., 2011). Silva e colaboradores (2010) também investigaram a presença de proteínas no polissacarídeo da goma do cajueiro por meio de eletroforese. Foram encontrados 13,5 μg de proteínas em 20 mg de polissacarídeo. Relatos na literatura indicam que essas proteínas estão relacionadas com o mecanismo de defesa do cajueiro e também podem atuar como agente agregante entre as cadeias do polissacarídeo. A purificação com etanol diminui a quantidade de proteínas no polissacarídeo da goma do cajueiro (SILVA et al., 2010).

A análise térmica desse polissacarídeo por calorimetria exploratória diferencial (DSC) mostrou ausência de transição vítrea e eventos de cristalização. Um pico endotérmico foi detectado ($\sim 75^\circ\text{C}$) e corresponde a sua temperatura de dessolvatação. Outro evento foi observado em $291,50^\circ\text{C}$, sendo provavelmente relacionado à fusão do biopolímero. A análise térmica diferencial (TGA/DTA) desse material mostrou três eventos: um em 60°C , que corresponde a dessolvatação, em 260°C , temperatura de fusão e 310°C , em que ocorre completa decomposição da goma (OKOYE et al., 2012; MOTHE; DE SOUZA; CALAZANS, 2008).

Testes de toxicidade aguda foram realizados visando determinar a DL_{50} da goma do cajueiro em coelhos. Foram utilizados treze animais (machos e fêmeas) com peso entre 1,40 e 1,65 Kg, divididos em três grupos e o teste, em duas fases. Na primeira fase, o primeiro, segundo e terceiro grupos receberam doses de 10, 100 e 1000 mg/Kg de dispersão de goma do cajueiro, respectivamente, e o comportamento dos animais foi avaliado por três dias. Na segunda fase, as doses foram de 1600, 2900 e 5000 mg/Kg observando o comportamento dos animais por três dias. Não foram observadas reações adversas, sinais de toxicidade e nenhum animal foi a óbito. A DL_{50} oral foi estimada sendo superior a 5000 mg/Kg, o que sugere que a goma do cajueiro seja praticamente atóxica em coelhos. Estudos anteriores na literatura evidenciaram a ausência de toxicidade desse material em ratos (OKOYE et al., 2012).

2.2.1. APLICAÇÕES DA GOMA DO CAJUEIRO

Na indústria alimentícia, a goma do cajueiro se tornou uma alternativa ao emprego da goma arábica, já que a primeira apresenta baixo custo, maior produção e coleta. Um exemplo de seu emprego no segmento alimentício é a produção de confetes de chocolate, na qual a aplicação da goma do cajueiro não resultou em diferenças de sabor, dureza e odor, além de obter aceitação dos consumidores, quando comparada com a produção usando goma arábica (AKOTO et al., 2008). Outra tentativa de substituição da goma arábica foi na microencapsulação do extrato de café. Os resultados obtidos mostraram semelhanças entre as gomas nos quesitos de proteção do aroma, aspecto morfológico das microcápsulas e distribuição de tamanho (RODRIGUES; GROSSO, 2008).

Filmes comestíveis têm sido desenvolvidos para envolver as frutas impedindo ou diminuindo o ataque de agentes externos e melhorando a estabilidade durante o armazenamento. O polissacarídeo do cajueiro foi utilizado juntamente com o polissorbato 80 no desenvolvimento de filmes para o revestimento de frutas. Testes de resistência mecânica e opacidade foram realizados. A mistura desses componentes reduziu as forças de coesão e opacidade. Com isso, a utilização desse material tem se mostrado como uma alternativa satisfatória e promissora na indústria alimentícia (CUNHA et al., 2009).

O polissacarídeo do cajueiro foi utilizado como aglutinante em comprimidos matriciais contendo paracetamol, tendo promovido rápida liberação do fármaco quando o polissacarídeo foi adicionado na concentração de 2,5% (m/m) (GOWTHAMARAJAN et al., 2011). Esse polissacarídeo também foi utilizado, na concentração de 40% (m/m), no preparo de

comprimidos matriciais de diclofenaco de sódio, visando o desenvolvimento de um sistema de liberação modificada. A adição do polissacarídeo na matriz promoveu liberação gradual do fármaco durante 12 horas de estudo em pH 7,2. Esse resultado demonstra o potencial desse material no controle da liberação de fármacos no TGI (GANESH et al., 2010).

Alguns trabalhos mostram a associação do polissacarídeo do cajueiro com o álcool polivinílico (PVA). O PVA possui capacidade de formar filme e tem sido utilizado com frequência em misturas de polímeros, tanto sintéticos quanto naturais, devido a sua solubilidade em água, biodegradabilidade, e devido as suas propriedades não carcinogênicas e elevada biocompatibilidade. Misturas de polissacarídeos com o PVA são promissoras uma vez que são ambos biodegradáveis e sua associação pode conferir efeitos particulares no produto final (SILVA et al., 2012).

Filmes contendo polissacarídeo da goma do cajueiro (PGC) e PVA (1:1) foram desenvolvidos visando a inibição do crescimento de fungos da espécie *Trichoderma asperellum*. Foram obtidos filmes com resistência mecânica de 23,7 mPa, valor superior ao de filmes preparados a partir da associação PVA/amido (10,2 mPa). Essa característica é importante pois expressa a capacidade de resistência do material à ruptura quando submetido a pressão. A alongação dos filmes PGC/PVA (187,20%) foi superior à dos filmes produzidos somente com PVA (105,47%). Uma explicação para esses resultados é a natureza da ligação entre os dois polímeros, os quais estão unidos por ligações covalentes, promovidas pela reação com metaperiodato de sódio. Vale ressaltar que essas ligações promovem estabilização da cadeia tridimensional do complexo formado. Na ausência de metaperiodato, os filmes formados se mostraram instáveis, se dissolvendo rapidamente em água, o que não se observou nos filmes reticulados. A formação das ligações covalentes não comprometeu a biodegradabilidade do complexo (SILVA et al., 2012).

2.3 Sistemas mucoadesivos

O muco é formado por mais de 90% de água e por macromoléculas com massa molecular elevada, como por exemplo, as glicoproteínas. Dentre essas moléculas, tem-se as mucinas, que são responsáveis por conferir ao muco comportamento bioadesivo e viscoelástico. A mucina possui carga negativa devido aos resíduos de ácido siálico e sulfatos em sua estrutura (RUBIN, 2010). As funcionalidades do muco se resumem a proteção física, manutenção da umidade dos tecidos e defesa natural contra micro-organismos (CONE, 2009; JOHANSSON; SJOVALL; HANSSON, 2013; RUBIN, 2010). A distribuição do muco varia bastante nos

diferentes segmentos do TGI. No estômago, as glândulas secretam mucina-6, que forma gel e é uma das responsáveis pela proteção contra a acidez do ácido clorídrico. A espessura do muco estomacal é de 180 μm , sendo formado por duas camadas. Já no intestino delgado, o muco é formado por uma camada, tem como agente formador de gel a mucina-2 que é, até certo ponto, resistente às proteases e sua espessura varia conforme o estado alimentar, mas normalmente é menor que no estômago ou no intestino grosso. No intestino grosso, o muco apresenta duas camadas de espessura total de 110 a 160 μm , uma interna mais firme, aderida aos enterócitos, e outra mais frouxa de maior volume com a presença de uma microbiota e de fácil remoção (JOHANSSON; SJOVALL; HANSSON, 2013; WOERTZ et al., 2013).

A mucosa é um dos componentes responsáveis pela adesão de substratos nos diferentes segmentos do TGI. Adesão é definida como o processo de fixar uma superfície em outra e quando esse processo ocorre em mucosas, é denominado de mucoadesão. Existem, na literatura, propostas de possíveis mecanismos de mucoadesão, os quais são rotineiramente divididos em dois estágios: de contato e de consolidação. No primeiro estágio, ocorre o contato entre as duas superfícies (muco e forma farmacêutica) com intumescimento inicial da forma farmacêutica e posterior entrada do polímero na camada de muco. No segundo estágio (consolidação), ocorre exposição dos grupos moleculares do material mucoadesivo seguida do estabelecimento de ligações com a mucina. Essas ligações são fracas, do tipo van der Waals e ligações de hidrogênio. Dentre as teorias utilizadas para explicar a etapa de consolidação, duas possuem maior aceitação: a teoria da difusão e a teoria da desidratação. A difusão explica as interações polímero adesivo-muco, pela interpenetração das cadeias do material e da mucina. Já a teoria da desidratação mostra que o uso de materiais formadores de gel desidrata o muco, estabelecendo forças de atração capilares (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009; CARVALHO et al., 2010).

A utilização de materiais mucoadesivos em sistemas de liberação de fármacos tem sido realizada com o intuito de aumentar o tempo em que o fármaco fica em contato com o local de ação/absorção, proporcionando assim melhor absorção sistêmica e aumento em sua biodisponibilidade. O sucesso no emprego desses polímeros depende do desenvolvimento de uma matriz capaz de controlar a liberação do fármaco, ao mesmo tempo em que adere à mucosa (PINHAS; PELED, 2010).

Para o desenvolvimento de sistemas mucoadesivos podem ser utilizados polímeros aniônicos ou catiônicos. Polímeros aniônicos possuem cargas negativas em sua estrutura, são capazes de estabelecer fortes ligações de hidrogênio com a mucina presente na mucosa

intestinal e possuem baixa toxicidade. Um exemplo desse tipo de material é a pectina, que confere mucoadesão devido aos seus grupamentos carboxila (MANSURI et al., 2016). Já os polímeros catiônicos possuem cargas positivas em sua estrutura podendo estabelecer mucoadesão por meio de forças eletrostáticas de atração com as cargas negativas presentes na estrutura da mucina formando uma dupla camada eletrônica na interface (PATIL;TIWARI; REPKA, 2016).Além disso, devem ser atóxicos e não irritantes para a membrana (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009).

Alguns polímeros naturais têm sido utilizados para conferir mucoadesão. Dentre eles tem-se a quitosana, os alginatos, a pectina, a gelatina e a goma guar, chamados de polímeros de primeira geração (REMUNAN-LOPEZ et al., 1998; THIRAWONG et al., 2007; VIVIEN-CASTIONI et al., 2000), pois possibilitam a formação de ligações entre a cadeia polimérica e a mucina via ligações de hidrogênio ou van der Waals, além de ligações eletrostáticas. Os polímeros de segunda geração são aqueles capazes de estabelecer ligações covalentes com o muco e/ou interagirem de forma sítio-específica (LUO; WANG, 2014). O polissacarídeo da goma do cajueiro é um polímero de primeira geração, pois possui grupos hidroxilas (-OH) capazes de estabelecer ligações de hidrogênio com os constituintes do muco. Exemplos de polímeros de segunda geração são as lectinas, proteínas isoladas de bactérias e os polímeros tiolados (ASANE et al., 2008; CARVALHO et al., 2010).

Na tentativa de investigar a capacidade mucoadesiva do polissacarídeo da goma do cajueiro, esse material foi incorporado na matriz de comprimidos de curcumina visando a adesão na mucosa oral. Os resultados foram expressos como o tempo em que a formulação permaneceu aderida à mucosa. Esse tempo aumentou com o aumento da concentração (10 - 25%) do polissacarídeo adicionado na matriz, devido ao maior intumescimento da matriz o que gera maior interpenetração das cadeias do material com o muco (GOWTHAMARAJAN et al., 2011).

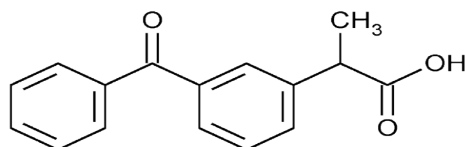
No presente trabalho, além de estudar os efeitos do polissacarídeo da goma do cajueiro sobre a liberação *in vitro* de fármacos-modelo com diferentes níveis de solubilidade em água, as propriedades mucoadesivas de comprimidos contendo diferentes concentrações desse polissacarídeo foram estudadas.

2.4 Fármacos modelo utilizados no desenvolvimento dos sistemas de liberação

Neste trabalho, foram utilizados dois fármacos modelo: o cetoprofeno (modelo de baixa solubilidade) e a teofilina (modelo de alta solubilidade). O cetoprofeno é um fármaco anti-

inflamatório não esteroideal utilizado no tratamento de condições inflamatórias como artrite reumatoide e adenocarcinoma intestinal. A Figura 3 mostra a estrutura química desse fármaco (MAESTRELLI, 2015; PAI et al., 2011).

Figura 3. Estrutura química do cetoprofeno.

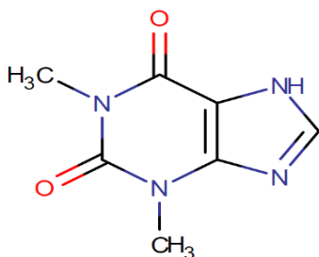


Fonte: USP (2013).

O cetoprofeno é um ácido fraco com pKa de 4,02, e sua solubilidade é dependente do pH do meio, sendo menor em ambientes ácidos, aumentando a medida que o pH se alcaliniza. Em meio pH 1,2, a solubilidade do cetoprofeno é de apenas 0,11 mg.mL⁻¹, ao passo que em meio tampão pH 6,8 sua solubilidade é de 6,0 mg/mL (PEZZINI; FERRAZ, 2007; TSINMAN et al., 2009; YALKOWSKY; DANNENFELSER, 1992).

A teofilina é um fármaco derivado das xantinas, compostos básicos que possuem em sua estrutura átomos de nitrogênio (Figura 4). Dados sobre a solubilidade da teofilina são escassos, porém sua solubilidade em pH 6,8 alcança 4,40 mg.mL⁻¹ (POBUDKOWSKA; DOMANSKA; KRYSKA, 2014) e em HCl 0,1 M pH 1,2 foi experimentalmente determinada como 12,7 mg/ml (ROSIAUX et al., 2014). A teofilina faz parte da classe biofarmacêutica I (alta solubilidade e alta permeabilidade) e seu pKa do grupamento básico (25°C) é 8,6 (SARMA; SAIKA, 2014).

Figura 4. Estrutura química da teofilina.



Fonte: Pobudkowska, Domanska, Kryska, 2014.

3 OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial do polissacarídeo extraído da goma do cajueiro (PGC) como agente capaz de controlar a liberação de fármacos de diferentes solubilidades, assim como determinar sua capacidade de conferir mucoadesão em comprimidos matriciais

3.1 Objetivos específicos

- Desenvolver comprimidos contendo PGC, diluente e dois diferentes fármacos-modelo, o cetoprofeno e a teofilina.
- Realizar a caracterização física e morfológica dos comprimidos obtidos.
- Avaliar o perfil de liberação dos fármacos *in vitro* a partir dos comprimidos desenvolvidos.
- Avaliar a capacidade de mucoadesão *ex vivo* dos comprimidos utilizando membrana intestinal de suínos.

4 METODOLOGIA

4.1 Origem do polissacarídeo da goma do cajueiro

A goma do cajueiro foi coletada em Pacajus, Ceará, Brasil e fornecida ao Laboratório de Química de Polímeros do Instituto de Ciências Biológicas da UFG, coordenado pela Profa. Dra. Kátia Flávia Fernandes, a qual cedeu o polissacarídeo já extraído para a utilização neste trabalho.

A caracterização do PGC foi realizada anteriormente por este grupo, e os resultados foram apresentados na revisão bibliográfica deste trabalho.

4.2 Desenvolvimento e caracterização de comprimidos

Os comprimidos foram obtidos pelo método de granulação por via úmida e os grânulos foram compactados em prensa hidráulica (PIKE, CRUSHINER) com força de compactação de 12,5 kN, aplicada por 10 segundos. Foi empregado punção plano com 11 mm de diâmetro. Os comprimidos obtidos apresentaram peso médio de 250 mg e continham, além do PGC, diluente e fármaco (Tabela 1). A mistura dos adjuvantes e do material ativo foi umedecida com água purificada e granulada em tamis com abertura de malha de 1,0 mm. Os grânulos foram secos em estufa (Nova Ética, Brasil) a 60 °C por 24 horas e então calibrados em tamis com abertura de 0,8 mm. Após isso, foram misturados com estearato de magnésio (0,5%) e dióxido de silício coloidal (1%).

Tabela 1. Composição dos comprimidos matriciais contendo cetoprofeno.

Formulação (%, m/m)	Polissacarídeo	Celulose microcristalina	Lactose	Cetoprofeno	Teofilina
<i>F1</i>	10	28,5	20	40	-
<i>F2</i>	20	23,5	15	40	-
<i>F3</i>	30	18,5	10	40	-
<i>F4</i>	50	4,25	4,25	40	-
<i>F5</i>	-	33,5	25	40	-
<i>F6</i>	10	28,5	20	-	40
<i>F7</i>	20	23,5	15	-	40
<i>F8</i>	30	18,5	10	-	40
<i>F9</i>	50	4,25	4,25	-	40
<i>F10</i>	-	33,5	25	-	40

4.3 Caracterização dos comprimidos

Foram realizados testes de dureza, friabilidade, peso médio e desintegração. A dureza foi avaliada em durômetro digital (Benchaver™ Series VK 200), a friabilidade determinada em friabilômetro (Nova Ética, Mod. 300) e o peso médio em balança analítica. Todos os testes de acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010).

O teste de desintegração foi realizado em desintegrador (Nova Ética, Mod. 301AC) utilizando uma amostra de 6 comprimidos de cada formulação, posicionando cada comprimido em um dos seis tubos da cesta do equipamento. Foi adicionado um disco a cada tubo e o aparelho foi acionado utilizando os meios usados nos estudos de liberação (seção 4.5) como líquidos de imersão, mantidos a 37 ± 1 °C. O teste foi encerrado após a desintegração de todos os comprimidos

4.4 Análise de teor

Foram triturados 10 comprimidos e pesou-se o equivalente a uma unidade (250 mg). Em seguida, essa massa foi transferida para um balão de 100 mL e foi adicionado etanol absoluto. O balão foi então levado a um banho ultrassônico de limpeza (Haver, USC, Alemanha) por 1 hora e então completou-se o volume com o mesmo solvente. Em seguida, foram retirados 250 µL da solução, os quais foram transferidos para balão de 25 mL. O volume

foi completado com etanol e então foi feita a leitura em espectrofotômetro UV-Vis (Cary 50, Varian, EUA) nos comprimentos de onda de cada fármaco. A concentração dos fármacos foi determinada com auxílio de curvas analíticas preparadas com cetoprofeno e teofilina. Para avaliar a interferência dos excipientes na quantificação dos fármacos e definir o comprimento de onda de máxima absorção foi realizada uma análise de varredura na região do UV-vis. Para isso, foram preparadas soluções de cetoprofeno, teofilina, polissacarídeo e a formulação com todos os excipientes e não houve interferência no comprimento de onda de absorção dos fármacos, confirmando a seletividade do método. Os comprimentos de onda de máxima absorção encontrados foram de 255 nm para o cetoprofeno e 273 nm para a teofilina, os quais foram utilizados nas análises.

4.5 Liberação *in vitro*

Os perfis de liberação do cetoprofeno e da teofilina a partir dos comprimidos foram determinados usando o aparato II da Farmacopeia Norte-Americana, empregando meios distintos. Foi empregado meio HCl pH 1,2 (375 ml) por 2 horas. A esse meio foi adicionado tampão fosfato pH 6,8 0,4 M (525 mL) (pH final foi acertado para 6,8 com hidróxido de potássio) e os comprimidos foram mantidos nesse meio, por mais 6 horas, totalizando 8 horas de estudo. Os meios foram mantidos a 37°C e a velocidade de rotação das pás foi 50 rpm. Em intervalos pré-estabelecidos de tempo, amostras de 2 mL foram coletadas, filtradas com filtro Millex®, diluídas e quantificadas em espectrofotômetro UV/vis (Cary 50, Varian, EUA), com auxílio de curva analítica dos fármacos preparada em cada um dos meios de liberação. Esse teste foi realizado em sextuplicata, utilizando as formulações controle (F5 e F10) e formulações contendo polissacarídeo nas concentrações de 30% e 50% (m/m) (F3, F4, F8 e F9).

4.6 Cinética de liberação

A cinética de liberação foi determinada por meio das equações de ordem zero (Eq.1), primeira ordem (Eq.2) e do modelo de Higuchi (Eq.3). As curvas resultantes foram linearizadas utilizando *software* Excel® para Windows. O modelo mais adequado para cada formulação foi selecionado após análise de regressão linear, com base nos valores do coeficiente de correlação (r^2). A velocidade de dissolução (k) foi definida a partir da equação da reta.

Ordem Zero	$Q = Q_0 + k_0t$	Eq. (1)
------------	------------------	---------

Primeira Ordem	$\ln Q = \ln Q_0 + k_1t$	Eq. (2)
----------------	--------------------------	---------

Modelo de Higuchi	$Q = k_{HT}t^{1/2}$	Eq. (3)
-------------------	---------------------	---------

Onde: Q = concentração do fármaco liberada/ t ;

Q_0 = concentração inicial de fármaco;

k_0 , k_1 , k_H = constantes cinéticas de ordem zero, primeira ordem e do modelo de Higuchi, respectivamente.

4.7 Determinação da mucoadesão dos comprimidos

A determinação da mucoadesão *ex vivo* dos comprimidos matriciais contendo PGC foi realizada utilizando mucosa intestinal suína. A mucosa foi obtida no Frigorífico Sol Nascente, situado no município de Aparecida de Goiânia- GO. Após a coleta, o intestino foi armazenado em tampão fosfato pH 6,8 durante o transporte até o laboratório, sendo este transporte realizado em até 1 h após o abate. Foi realizada abertura longitudinal com bisturi e lavagem com tampão para a retirada do material fecal. Após a limpeza, a mucosa foi cortada em pedaços de aproximadamente 10 cm de diâmetro, mantidos em tampão até o momento do teste.

A força de mucoadesão foi avaliada em texturômetro TA. TX2 (Stable Micro Systems, Surrey, Inglaterra) de acordo com Bhalekar e colaboradores (2016). A mucosa foi posicionada em um aparato apropriado (Figura 5), o qual permitiu a exposição da face interna, sem dobras. O comprimido foi colocado cuidadosamente em uma *probe* cilíndrica de 11 mm de diâmetro, com auxílio de fita dupla face. A *probe* com o comprimido foi deslocada para baixo em direção à mucosa com velocidade constante de 1mm/s. Uma força de compressão de 0,5 N foi aplicada pela sonda por 60 segundos sobre a mucosa. Após esse tempo, a *probe* foi removida com velocidade constante de 1mm/s até uma altura de 15 mm. A força máxima de mucoadesão foi determinada pelo equipamento e é considerada como sendo a resistência que a mucosa aplica contra a movimentação ascendente da *probe* contendo o comprimido. O teste foi realizado em sextuplicata com todas as formulações. Para cada nova amostra, uma nova mucosa foi utilizada (Figura 5).

Figura 5. Mucosa intestinal e aparato utilizado no teste de mucoadesão.



A: Intestino suíno; B: secção da mucosa para teste; C e D: Aparato utilizado no teste de mucoadesão no equipamento Texturômetro TA. TX2.

4.8 Análise estatística

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. As análises foram realizadas com *software* Graphpad Prisma 5.03 (GraphPad Inc., USA). As diferenças estatísticas foram determinadas utilizando teste t de Student ou ANOVA seguida pelo teste de Tuckey com comparação múltipla e $p < 0,05$, utilizado como nível mínimo de significância.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Obtenção e caracterização dos comprimidos

O polissacarídeo extraído da goma do cajueiro foi fornecido pelo Laboratório de Química de Proteínas do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Goiás, coordenado pela Professora Kátia Flávia Fernandes. A extração foi realizada utilizando etanol absoluto gelado, sendo o processo repetido até se obter um pó fino, branco-amarelado e inodoro.

O polissacarídeo em pó foi misturado aos fármacos e outros adjuvantes para a obtenção dos comprimidos por granulação via úmida, e a caracterização destes foi então realizada. Todos os comprimidos matriciais obtidos no presente trabalho apresentaram valores de friabilidade dentro das especificações estabelecidas pela Farmacopeia Brasileira (Farmacopeia Brasileira 5ª Edição, 2010), estando abaixo de 1,5% (Tabela 2). A dureza também foi avaliada, pois é um parâmetro informativo útil utilizado para avaliar a resistência dos comprimidos ao esmagamento, sendo diretamente proporcional à força de compressão e inversamente proporcional a porosidade do comprimido (Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, 2010). As diferentes formulações testadas mostraram alterações significativas nesse parâmetro (Tabela 2). É importante ressaltar que os comprimidos contendo cetoprofeno e preparados com 10 ou 20% de PGC (F1 e F2, Tabela 1), foram avaliados apenas nos testes de mucoadesão, sendo que nenhuma caracterização física ou de liberação foi realizada para essas formulações.

Tabela 2. Caracterização física dos comprimidos.

Formulação	Dureza (N)	Friabilidade (%)	Teor (%)
<i>F3</i>	18,29 ± 1,4	0,51	102 ± 1,02
<i>F4</i>	18,67 ± 1,6	0,42	101 ± 1,03
<i>F5</i>	28,60 ± 1,7 ^c	1,40	101 ± 1,03
<i>F8</i>	28,95 ± 2,5 ^a	0,94	101 ± 1,01
<i>F9</i>	24,58 ± 1,8 ^b	0,80	102 ± 1,20
<i>F10</i>	32,80 ± 3,3 ^d	1,00	101 ± 1,03

^aDiferença estatisticamente significativa entre a dureza de F3 e F8; e ^b entre F4 e F9. ($p < 0,05$). ^c Diferença significativa entre F3 e F5 (controle) e entre F4 e F5 ($p < 0,05$). ^d Diferença significativa entre F8 e F10; F9 e F10 ($p < 0,05$).

Na Tabela 2 pode-se observar que a dureza diminui significativamente ($p < 0,05$) quando se adiciona o polissacarídeo na matriz do comprimido, independente do fármaco utilizado e da concentração do polissacarídeo. Observou-se também que existe diferença significativa ($p < 0,05$) entre as formulações F3 e F8, assim como entre F4 e F9. Ambas formulações possuem a mesma concentração de PGC e de fármaco (teofilina ou cetoprofeno). Assim, pode-se sugerir que as diferenças de dureza encontradas são inerentes à natureza química dos fármacos. O aumento da concentração do polissacarídeo (de 30% para 50%) na matriz dos comprimidos não exerceu diferença significativa nos valores de dureza ($p > 0,05$), independente do fármaco utilizado.

Em muitos compêndios oficiais, a dureza é um parâmetro informativo, não existindo um valor de referência geral para os comprimidos, o acerto da dureza para níveis adequados quando da adição de determinados adjuvantes às formulações pode ser realizada pela implementação de mudanças de processo, tais como o aumento da força de compactação. A Tabela 2 mostra ainda que o teor e o peso médio de todos os comprimidos avaliados estavam de acordo com o esperado.

O teste de desintegração foi realizado nos mesmos meios utilizados no ensaio de dissolução (HCl 0,1M pH 1,2 e tampão fosfato pH 6,8). A análise foi realizada até que a forma farmacêutica formasse uma massa não palpável ou até que nenhum resíduo fosse observado dentro da cesta do equipamento. As formulações que se mantiveram como um bloco após 30 minutos foram consideradas não desintegráveis e na Tabela 3 são classificadas como ND.

Tabela 3. Desintegração dos comprimidos em diferentes meios.

Formulação	HCl 0,1M	Tampão fosfato pH 6,8
<i>F3</i>	ND	ND
<i>F4</i>	ND	26 min
<i>F5</i>	01 min	01 min
<i>F8</i>	ND	ND
<i>F9</i>	27 min	27 min
<i>F10</i>	03 min	01 min

É possível observar que os comprimidos que não possuíam polissacarídeo em sua matriz (F5 e F10) se desintegraram rapidamente, independentemente do meio utilizado. Com a adição de polissacarídeo na matriz, foi possível observar comportamento muito diferente. A presença do PGC impediu a desintegração imediata dos comprimidos devido à formação de uma camada gelificada. As diferenças na desintegração de F3 e F4 foram bastante sutis, pois os comprimidos considerados como ND, de acordo com o critério farmacopéico, mostraram, de fato, desintegração total após 32 a 35 minutos de ensaio. O mesmo é válido na comparação das formulações F8 e F9.

5.2 Estudos de liberação *in vitro*

Para determinar os perfis de liberação da teofilina e do cetoprofeno diferentes curvas analíticas foram preparadas. As equações das retas foram obtidas por regressão linear e estão apresentadas abaixo para o cetoprofeno (Eq. 4 e 5) e para a teofilina (Eq. 6 e 7).

$$\text{Solução HCl 0,1 M pH 1,2} \quad y = 0,06005x + 0,00063 \quad \text{Eq. (4)}$$

$$r^2 = 0,9988$$

$$\text{Solução tampão fosfato pH 6,8} \quad y = 0,05471x + 0,00914 \quad \text{Eq. (5)}$$

$$r^2 = 0,9985$$

$$\text{Solução HCl 0,1 M pH 1,2} \quad y = 0,05937x + 0,02108 \quad \text{Eq. (6)}$$

$$r^2 = 0,9986$$

$$\text{Solução tampão fosfato pH 6,8} \quad y = 0,05841x + 0,01934 \quad \text{Eq. (7)}$$

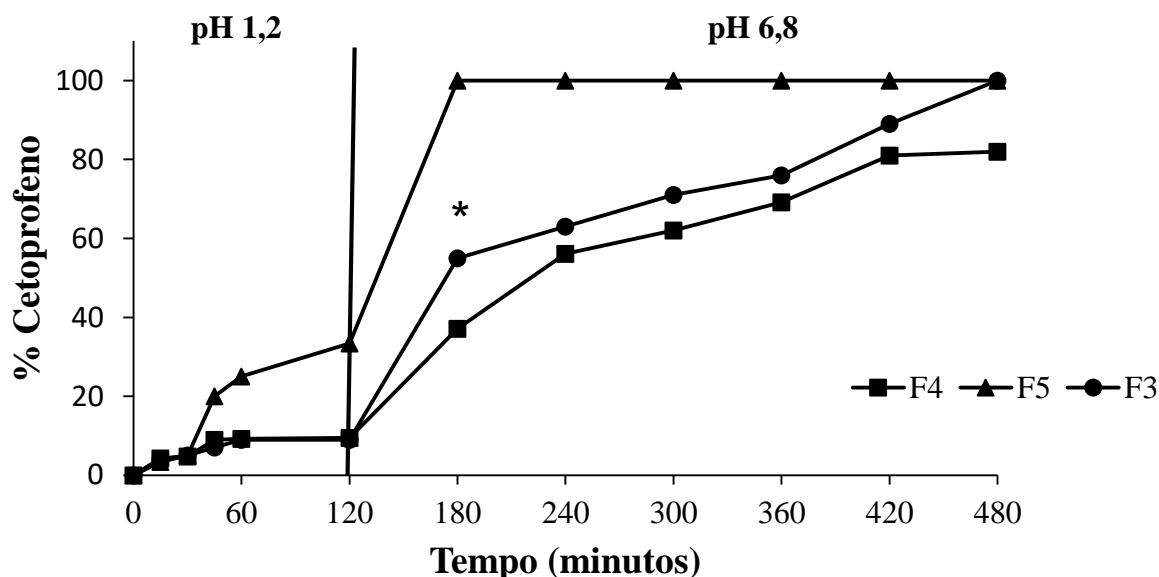
$$r^2 = 0,9983$$

Onde: y = absorvância;

x = Concentração do fármaco em $\mu\text{g/mL}$;

Os testes de liberação *in vitro* foram realizados em meio HCl pH 1,2 por 2 horas seguido de tampão fosfato pH 6,8 por 6 horas ou até completar 100% de liberação. Os resultados obtidos para os comprimidos de cetoprofeno estão apresentados na Figura 6.

Figura 6. Liberação *in vitro* do cetoprofeno em meio HCl seguido de tampão a partir das formulações controle e contendo polissacarídeo.



*Diferença estatisticamente significativa entre a liberação do F3 e F4;

A liberação do cetoprofeno, em meio ácido, a partir dos comprimidos contendo 30% de PGC (F3) foi de apenas 9%. De forma similar, a liberação a partir da matriz contendo mais PGC (50%, F4) foi de apenas 8%. Não houve diferença estatística entre essas formulações em meio ácido ($p > 0,05$). A liberação a partir do controle foi de cerca de 30% ao final das duas horas de ensaio em meio ácido. As diferenças entre o controle (F5) e as formulações F3 e F4 podem ser explicadas pela protonação dos resíduos de ácido galacturônico presentes na estrutura do PGC ($pK_a=2,9$), tornando o polímero menos solúvel, e reduzindo o acesso da água nas matrizes F3 e F4.

Após a neutralização do meio, ambas as matrizes contendo polissacarídeo exerceram efeito controlador da liberação, o que pode ser facilmente observado quando se comparam os perfis de liberação do fármaco obtidos a partir destas formulações com o controle sem PGC. Esse efeito controlador da liberação pode ser explicado pelo intumescimento do polissacarídeo, resultado da desprotonação de seus grupamentos ácidos. O comportamento de ionização do polissacarídeo e sua alteração estrutural foram anteriormente estudados e descritos na literatura para filmes de PGC/PVA (SILVA et al., 2016).

O aumento na concentração do polissacarídeo de 30% para 50% resultou em maior controle da liberação nos primeiros 60 minutos de ensaio em pH 6,8. Após esse período, não

foi observada diferença estatisticamente significativa entre os percentuais de cetoprofeno liberados a partir de F3 e F4 ($p > 0,05$). É importante ressaltar que, diferentemente do que acontece em meio ácido, em meio pH 6,8, o cetoprofeno está desprotonado e mais solúvel no meio, o que dificulta o controle de sua liberação, mesmo em matriz com quantidade elevada de polissacarídeo.

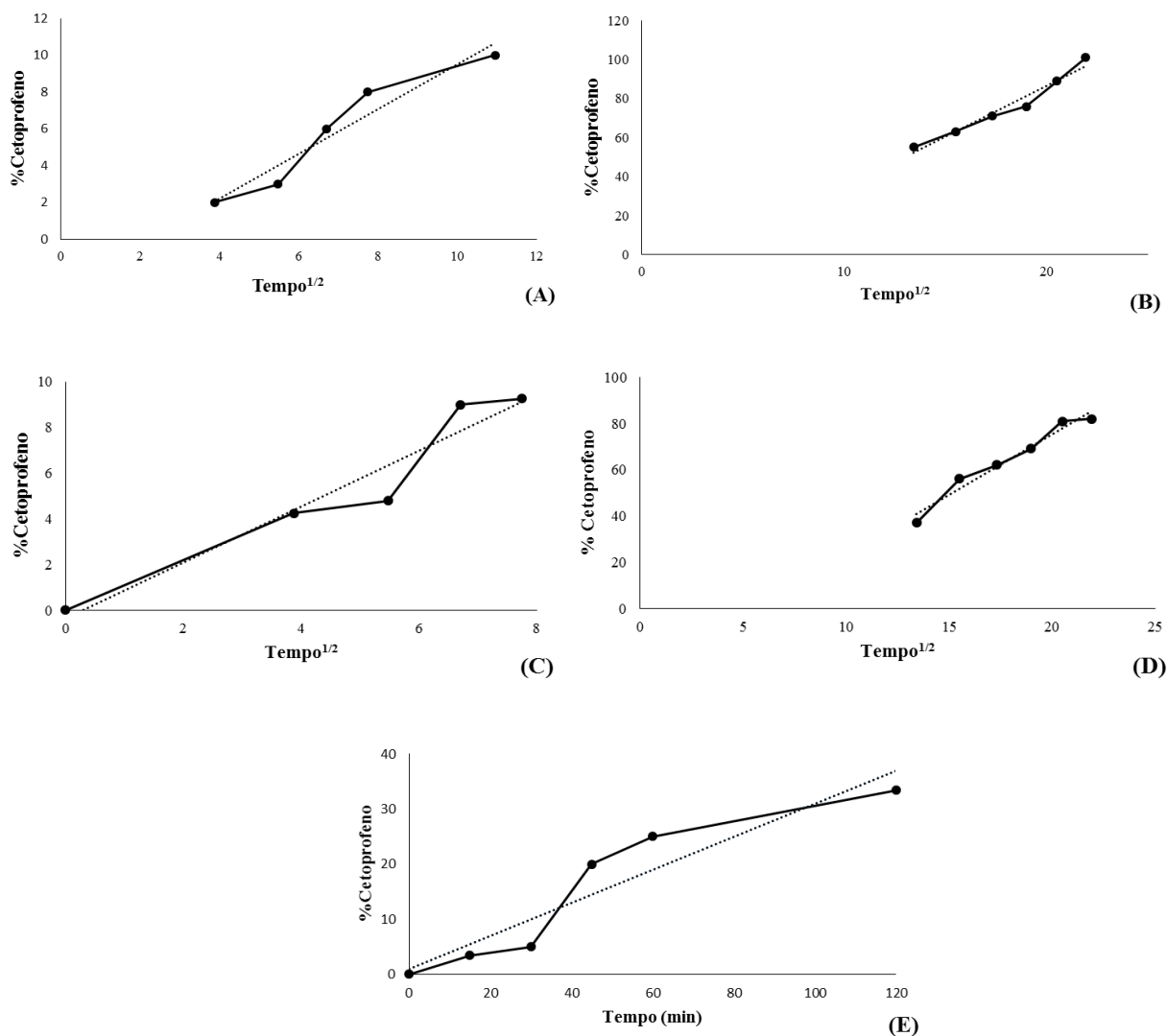
As curvas de liberação apresentadas na Figura 6 foram linearizadas e os resultados estão apresentados na Tabela 4 e na Figura 7. A cinética foi avaliada em dois intervalos, de 0 a 120 minutos (correspondente ao meio ácido) e de 120 a 480 minutos (correspondente ao meio pH 6,8), ou até alcançar 100% de liberação.

Tabela 4. Constante de velocidade de dissolução (k) do cetoprofeno a partir dos diferentes comprimidos e seus respectivos coeficientes de correlação (r^2), obtidos segundo os modelos cinéticos de ordem zero, primeira ordem e Higuchi.

Formulação	Ordem zero		Primeira Ordem		Higuchi	
	HCl	Tampão	HCl	Tampão	HCl	Tampão
F3	$r^2 = 0,8630$	$r^2 = 0,8701$	$r^2 = 0,7811$	$r^2 = 0,9326$	$r^2 = 0,9279$	$r^2 = 0,9598$
	$k = 0,0767$	$k = 0,2107$	$k = 0,0185$	$k = 0,002$	$k = 1,2106$	$k = 5,2276$
F4	$r^2 = 0,9320$	$r^2 = 0,9574$	$r^2 = 0,8710$	$r^2 = 0,8804$	$r^2 = 0,9336$	$r^2 = 0,9615$
	$k = 0,1835$	$k = 0,1679$	$k = 0,0447$	$k = 0,0025$	$k = 1,2221$	$k = 5,2207$
F5	$r^2 = 0,8809$	-----	$r^2 = 0,7374$	-----	$r^2 = 0,8468$	-----
	$k = 0,3002$	-----	$k = 0,0278$	-----	$k = 3,3701$	-----

Analisando a Tabela 4, é possível observar que, em meio ácido e neutro, os maiores valores de coeficiente de correlação linear foram obtidos quando da linearização pelo modelo de Higuchi. Apenas os comprimidos F5 apresentaram, em meio ácido, maior valor de r^2 no modelo de ordem zero. Em meio neutro, os dados de liberação obtidos a partir dessa mesma formulação não puderam ser linearizados, devido a rápida liberação do fármaco (100% em 60 minutos de ensaio). A constante de velocidade das formulações F3 e F4 no modelo de Higuchi foram muito próximas em meio ácido ou básico.

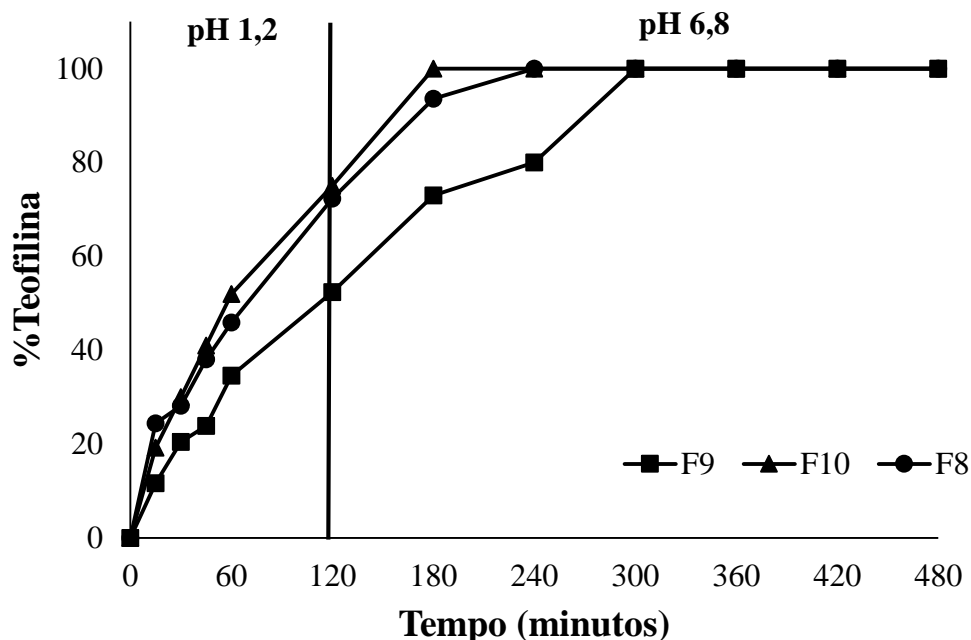
Figura 7. Linearização das curvas de liberação do cetoprofeno em meio pH 1,2 (HCl) e 6,8 (tampão fosfato) nos modelos de Higuchi e Ordem zero.



(A) F3 em HCl – Modelo de Higuchi; (B) F3 em tampão fosfato - Modelo de Higuchi; (C) F4 em HCl– Modelo de Higuchi; (D) PGC50 C em tampão fosfato – Modelo de Higuchi; (E) CC em HCl –Modelo de Ordem Zero;

Os perfis de liberação da teofilina a partir dos comprimidos estão apresentados na Figura 8. A liberação da teofilina a partir dos comprimidos contendo 30% de polissacarídeo (F8) foi de 72% ao final de 120 minutos de ensaio (meio ácido), ao passo que a formulação controle (F10) liberou 75% no mesmo período.

Figura 8. Liberação *in vitro* da teofilina em meio HCl seguido de tampão a partir das formulações controle e contendo polissacarídeo na concentração de 30% ou 50%.



A teofilina apresenta grupamento básico com valor de pK_a de 8,6 (SARMA; SAIKA, 2014) sendo assim, essa molécula se encontra bastante ionizada em meio ácido, portanto mais solúvel. Como discutido acima, a matriz contendo 30% de PGC não foi capaz de controlar sua liberação em meio ácido. Comprimidos contendo maior concentração de polissacarídeo (50%), mostraram desempenho superior em meio ácido, denotando que o aumento na concentração do polissacarídeo pode aumentar o controle na liberação da teofilina. Após a neutralização do meio, ficou evidente as diferenças entre as formulações F8 e F9, sendo esta última capaz de promover liberação mais lenta da teofilina

As curvas apresentadas na Figura 8 foram linearizadas e a cinética de liberação foi avaliada de acordo com os modelos de ordem zero, primeira ordem e Higuchi, excluindo pontos onde a curva se encontrava em estado estacionário. Os resultados estão apresentados na Tabela 5 e Figura 9.

É importante ressaltar que a formulação F8, ao entrar em contato com o meio neutro, liberou o todo o fármaco após uma hora de exposição e, devido a isso não foi possível realizar a linearização dos dados neste meio. O mesmo ocorreu com o controle. Dessa forma, o controle e a formulação F8 foram linearizados apenas em meio ácido.

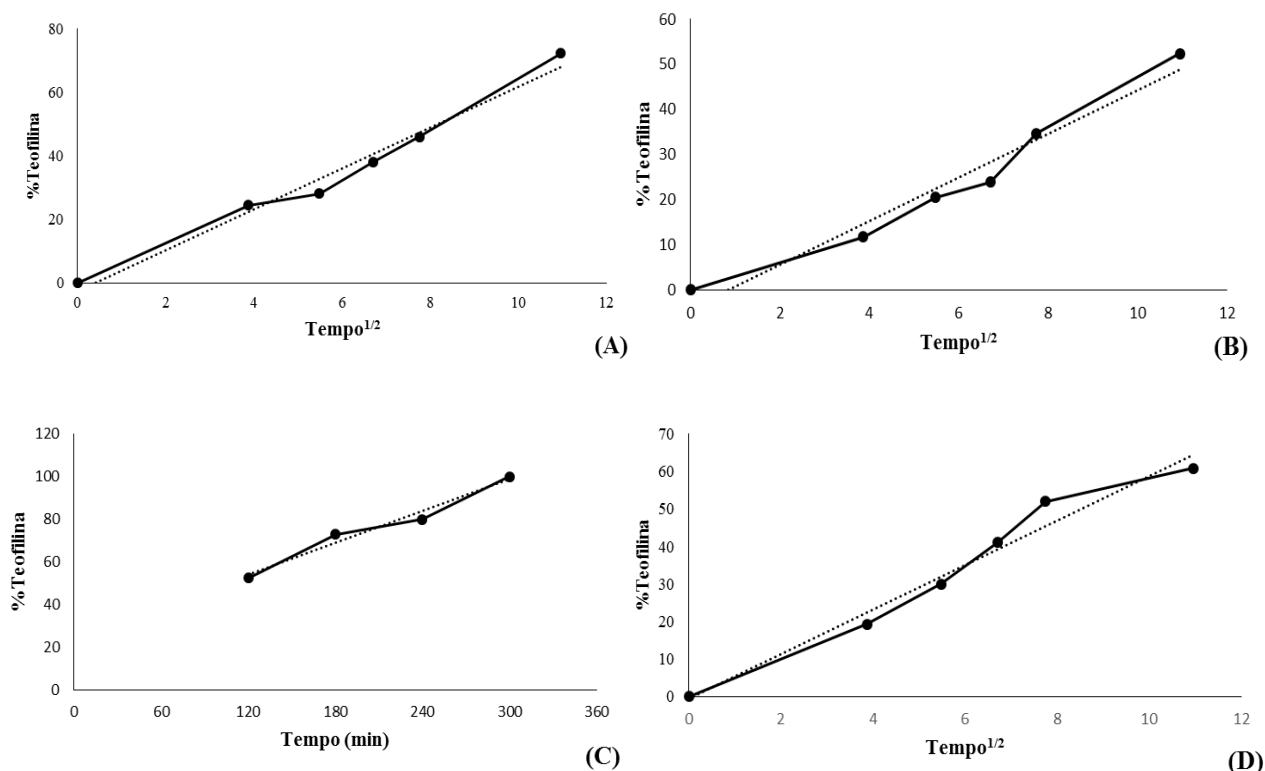
Tabela 5. Constante de velocidade de dissolução (k) da teofilina a partir dos diferentes comprimidos e seus respectivos coeficientes de correlação (r^2), obtidos segundo os modelos cinéticos de ordem zero, primeira ordem e Higuchi.

Formulação	Equação de Ordem zero		Modelo Primeira Ordem		Equação de Higuchi	
	HCl	Tampão fosfato	HCl	Tampão fosfato	HCl	Tampão fosfato
F8	$r^2=0,9402$ k=0,5508	-----	$r^2= 0,5062$ k= 0,0258	-----	$r^2 = 0,9798$ k= 6,4382	-----
F9	$r^2=0,9619$ k=0,4212	$r^2=0,9693$ k=0,2497	$r^2=0,5945$ k=0,0257	$r^2=0,9449$ k=0,0026	$r^2=0,9623$ k= 4,8216	-----
CT	$r^2=0,8336$ k=0,4797	-----	$r^2= 0,4880$ k= 0,0253	-----	$r^2=0,9703$ k= 5,9258	-----

Em meio ácido, todas as formulações se encaixaram melhor no modelo de Higuchi, com maiores valores de r^2 . Por sua vez, a formulação F9, em meio neutro, apresentou maior valor de r^2 no modelo de ordem zero, tendo apresentado também boa correlação no modelo de Higuchi. De forma geral, o enquadramento no modelo de Higuchi sugere que a liberação do fármaco se dá, inicialmente, pela superfície do comprimido, de maneira relativamente rápida. Com o passar do tempo, a camada mais externa do comprimido vai formar uma estrutura intumescida pela qual o fármaco se difunde (PATHER, 1998).

Os valores calculados da constante de velocidade de liberação representam numericamente o que pode ser observado na análise das curvas de liberação da teofilina apresentadas na Figura 9. Ao aumentar a concentração de polissacarídeo na matriz houve uma diminuição na velocidade de liberação do fármaco em meio ácido. Em meio neutro, devido às características de solubilidade do polissacarídeo já citadas, ocorreu um aumento na taxa de liberação.

Figura 9. Linearização das curvas de liberação *in vitro* da teofilina a partir de comprimidos contendo PGC, em meio pH 1,2 (HCl) e 6,8 (Tampão) usando os modelos de Higuchi e de ordem zero.



(A) F8 em HCl - Modelo de Higuchi; (B) F9 em HCl – Modelo de Higuchi; (C) F9 em Tampão – Modelo de Ordem Zero (D) CT em HCl – Modelo Higuchi.

Os comprimidos contendo polissacarídeo e teofilina apresentaram taxas de liberação mais elevadas em meio ácido e em meio pH 6,8, quando comparados aos comprimidos contendo PGC e cetoprofeno. Isso pode ser atribuído, ao caráter anfotérico e à maior solubilidade da teofilina.

5.3 Determinação da mucoadesão dos comprimidos

Os comprimidos foram avaliados quanto a sua capacidade mucoadesiva em modelo *ex vivo* de mucosa intestinal suína. Foram retiradas partes finais do intestino delgado e do cólon ascendente. A mucosa suína foi escolhida levando em consideração as semelhanças anatômicas existentes entre o intestino humano e suíno, bem como a similaridade estrutural da mucina (GOWTHAMARAJAN et al., 2011).

Ao adicionar um polissacarídeo mucoadesivo na matriz de um comprimido espera-se que ele seja capaz de intumescer e promover interações com a mucina presente no muco, mantendo a forma farmacêutica ancorada à mucosa. Neste trabalho, objetivou-se investigar se o polissacarídeo da goma do cajueiro possui características de mucoadesividade ao ser adicionado na matriz de comprimidos de cetoprofeno.

Diferentes formulações foram preparadas com diferentes concentrações de polissacarídeo: 10%, 20%, 30% e 50%. Os resultados obtidos foram expressos, como força de adesão (*detachment force*, Fmax), considerada como sendo a resistência imposta pela mucosa à retirada do comprimido pela *probe*. Os dados estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6. Mucoadesividade de comprimidos contendo polissacarídeo da goma do cajueiro.

Formulação	Força de adesão (mN)
F1	207,01 ± 11,86
F2	232,61 ± 53,05
F3 ^a	331,36 ± 16,76
F4	238,79 ± 16,76

^aDiferença estatisticamente significativa entre a força de adesão do F3 e os comprimidos F1, F2 e F4 ($p < 0,05$).

Relatos da literatura sobre a mucoadesividade de comprimidos vaginais preparados com diferentes derivados da celulose (HIORTH et al., 2014) ou com quitosana (SZYMANSKA et al., 2014) mostraram que os comprimidos apresentaram valores de Fmax entre 80 e 1000 mN. A ampla faixa de valores observada pode ser explicada por diferenças no tamanho do comprimido, no tipo e na concentração do agente mucoadesivo. Os autores desses trabalhos avaliaram a mucoadesividade dos comprimidos em texturômetro, utilizando mucosa vaginal de suínos ou bovinos. Os valores de Fmax encontrados no presente trabalho estão dentro da faixa relatada nos trabalhos supracitados e denotam o potencial mucoadesivo dos comprimidos contendo PGC.

A estrutura do PGC é rica em hidroxilas (OH), grupamentos envolvidos no estabelecimento de ligações de hidrogênio com o muco. Materiais com essas propriedades interagem com o muco por meio de ligações fracas e não específicas, sendo a adesão mediada por sua hidratação (ASANE et al., 2008). A força de adesão de comprimidos mucoadesivos depende da concentração do polímero adesivo na formulação. Szymanska e colaboradores (2014) mostraram que em concentrações reduzidas (10%, m/m), os comprimidos contendo

quitosana apresentaram reduzida força de adesão. De forma similar, neste trabalho, os valores de Fmax determinados a partir dos comprimidos F1 e F2 (contendo 10 e 20% de PGC, respectivamente) foram significativamente menores que os valores obtidos a partir da formulação F3 (30% de PGC) ($p < 0,05$).

Os valores de Fmax dos comprimidos F4 (50%) foram significativamente menores que os valores encontrados para F3. Esse fato pode ser explicado pela excessiva hidratação do comprimido que leva a maior interação do polímero com a água, diminuindo a quantidade de hidroxilas livres para se ligar com a mucina (HANI; KRISHNA; SHIVAKUMAR, 2015). Outra explicação é devido ao fato de se tratar de um polissacarídeo aniônico, com cargas negativas em sua estrutura, as quais sofrem repulsão ao entrarem em contato com as cargas negativas da mucina presente na mucosa intestinal, impedindo o estabelecimento de ligações entre as cadeias, diminuindo a força de mucoadesão.

Como a mucoadesão proporcionada por polissacarídeos como o PGC é inespecífica, qualquer direcionamento para determinado segmento do TGI dependerá do uso de estratégias tecnológicas adicionais, como, por exemplo, o revestimento dos comprimidos com polímeros de solubilidade pH-dependente.

6 CONCLUSÃO

Os resultados encontrados mostraram que o polissacarídeo da goma do cajueiro, ao ser adicionado na matriz de comprimidos, pode afetar as propriedades físicas das mesmas, assim como pode ser utilizado para o prolongamento da liberação de fármacos, em especial, os de menor solubilidade em água. Além disso, foi possível observar que o aumento na concentração do polissacarídeo na matriz resultou em maior prolongamento da liberação dos fármacos. Os resultados do teste de mucoadesão mostraram que a presença de polissacarídeo nas formulações confere mucoadesividade às mesmas, a qual é dependente da concentração do biopolímero na formulação.

7 REFERÊNCIAS

ABREU, F. O. M. S.; OLIVEIRA, E. F.; PAULA, H. C. B.; De PAULA, R. C. M. Chitosan/cashew gum nanogels for essential oil encapsulation. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, p.1277-1282, 2012.

AKOTO, E. G.; ODURO I.; AMOAH, F. M.; OLDHAM, J. H.; ELLIS, W. O.; AMEYAW, K. O.; ASANTE, F.; BEDIAKO, S. Quality estimation of cashew gum in the production of chocolate pebbles. **African Journal of Food Sciences**, v.2, p. 16-20, 2008.

AKOTO, E. G.; ODURO, I.; AMOAH, F. M.; ELLIS, W. O.; AMEYAW, K. O.; HAKEEM, R. B. Physico-chemical properties of cashew tree gum. **African Journal of Food Science**, v. 2, p. 60-64, 2008.

ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 3, p. 505-518, 2009.

ARAUJO, I. M. S.; ZAMPA, M. F.; MOURA, J. B.; DOS SANTOS, J. R.; EATON, P.; ZUCOLOTTI, V.; VERAS, L.M.C.; DE PAULA, R.C.M.; LEITE, J.R.S.A; EIRAS, C. Contribution of cashew gum for development of films with potential application in nanobiomedical devices, **Materials Science and Engineering: C**, v. 32, n. 6, p. 1588-1593, 2012.

ASANE, G. S.; NIRMAL, S. A.; RASAL, K. B.; NAIK, A. A.; MAHADIK, M. S.; RAO, Y. M. Polymers for mucoadhesive drug delivery system: a current status. **Drug Development And Industrial Pharmacy**, v. 34, n. 11, p. 1246-1266, 2008.

AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. Porto Alegre: Editora Artmed, 4ª Ed. 2013.

AVACHAT, A. M.; DASH, R. R.; SHROTRIYA, S. N. Recent investigations of plant based natural gums, mucilages and resins in novel drug delivery systems. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 45, n. 1, p. 86-96, 2011.

BANSAL, V.; SHARMA, P. K.; SHARMA, N.; PAL, O. P.; MALVIYA, R. Applications of chitosan and chitosan derivatives in drug delivery. **Advances in biological research**, v. 5, n.1, p. 28-37, 2011.

BONATTO, C. C.; SILVA, L. P., Higher temperatures speed up the growth and control the size and optoelectrical properties of silver nanoparticles greenly synthesized by cashew nutshells, **Industrial Crops and Products**, v. 58, p.46-54, 2014.

CAMPOS, D. A.; RIBEIRO, A. C.; COSTA, E. M.; FERNANDES, J. C.; TAVARIA, F. K.; ARARUNA, F. B.; EIRAS, C.; EATON, P.; LEITE, J. R. S. A.; PINTADO, M. M. Study of antimicrobial activity and atomic force microscopy image of the action mechanism of cashew tree gum. **Carbohydrate Polymers**, v.90, p. 270-274, 2012.

CANTERI, M. G. H.; MORENO, L.; WOSIACKI, G.; SCHEER, A. P. Pectina: da matéria prima ao produto final, **Polímeros**, v. 22, p. 149-157, 2012.

CARVALHO, F. C.; BRUSCHI, M. L.; EVANGELISTA, R. C.; GREMIÃO, M. P. D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 46, n. 1, 2010.

CARVALHO, N. S.; SILVA, M. M.; SILVA, R.O.; NICOLAU, L. A. D.; SOUSA, F. B. M.; DAMASCENO, S. R. B.; SILVA, D. A.; BARBOSA, A. L. R.B.; LEITE, J. R. S. A.; MEDEIROS, J. V. R. Gastroprotective properties of cashew gum, a complex heteropolysaccharide of *Anacardium occidentale*, in Naproxen-induced gastrointestinal damage in rats. **Drug development research**, v. 76, n. 3, p. 143-151, 2015.

COLLETT, J.; MORETON, C. Modified-release per oral dosage forms, In: AULTON, M. E. **Pharmaceuticals: the Science of dosage form design**. 2 ed. Porto Alegre: Artemed, 2005.

COMUNIAN, T. A.; ESTACA, J. G.; FURTADO, R. F.; CONCEICAO, G. J. A.; MORAES, I. C. F.; CASTRO, I. A.; FAVARO-TRINDADE, C. S., Effect of different polysaccharides and crosslinkers on echium oil microcapsules, **Carbohydrate Polymers**, v. 150, v. 5, p.319-329, 2016.

CONE, R. A. Barrier properties of mucus. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 61, n. 2, p. 75-85, 2009.

CUNHA, M. G. C.; CERQUEIRA, M. A.; SOUZA, B. W. S.; SOUZA, M. P.; TEIXEIRA, J. A.; VICENTE, A. A. Physical properties of edible coatings and films made with a polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Journal of Food Engineering**, v.95, p. 379-385, 2009.

Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, 2010.

Farmacopeia Portuguesa VII, 2002.

Farmacopeia Norte Americana, 2013.

FORATO, L. A.; BRITTO, D.; RIZZO, J. S.; GASTALDI, T. A.; ASSIS, O. B. G. Effect of cashew gum-carboxymethylcellulose and cut guavas, **Food and Packaging and shelf life**, v. 5, p.68-74, 2015.

FREIRE, A. C.; PODCZECK F.; SOUSA J.; VEIGA F. Liberação específica de fármacos no cólon via oral. II – Tipos de sistema utilizados. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 3, p. 337-355, 2006.

GANESH, G. N. K.; SURESHKUMAR, R.; JAWAHAR, N.; SENTHIL, V.; NAGASAMY, D.; VENKATESH, N.; SRINIVAS, M. S. Preparation and evaluation of sustained release matrix tablets of diclofenac sodium using natural polymer. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 6, p. 360-368, 2010.

GOWTHAMARAJAN, K.; KUMAR, G. K. P.; GAIKWAD, N, B.; SURESH, B. Preliminary study of *Anacardium occidentale* gum as binder in formulation of paracetamol tablets. **Carbohydrate Polymers**, v.83, p. 506-511, 2011.

GOWTHAMARAJAN, K.; JAWAHAR, N.; WAKE, P.; JAIN, K.; SOOD, S. Development of buccal tablets for curcumin using *Anacardium occidentale* gum, **Carbohydrate Polymers**, v. 88, p.1177-1183, 2011.

GUILHERME, M. R.; REIS, A. V.; TAKAHASHI, S. H; RUBIRA, A. F.; FEITOSA, J. P. A.; MUNIZ, A. C. Syntesis of a novel superabsorbent hudrogel by copolymerization of acrylamide and cashew modified with gycidilmethacrylate, **Carbohydrate Polymers**, v. 61, n.4, p. 464-471, 2005.

HIORTH, M.; NILSEN, S.; THO, I. Bioadhesive mini-tablets for vaginal drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 6, p. 494-511, 2014.

JOHANSSON, M. E. V.; SJOVALL, H.; HANSSON, G. C. The gastrointestinal mucus system in health and disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 10, n. 6, p. 352-361, 2013.

JIANG, H.; ZHU, L.; ZHANG, W.; SUN, D.; JIANG, J. Galactomannan and xanthan gum matrix tablets for controlled delivery of theophylline: In vitro drug release and swelling behaviour, **Carbohydrate Polymers**, v. 87, p. 2176-2182, 2012.

KORTUM, G. Dissociation constants of organic acids in aqueous solution. Lincoln, Londres: Butterworth, 1961.

KUMAR, A.; MOIN, A.; SHRUTI, R.; AHMED, A.; SHIVAKUMAR, H. G. Cashew gum a versatile hydrophylic polymer: a review. **Current Drug Therapy**, v. 7, n. 1, 2012.

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. 03-100, 2016.

LANZILLOTI, P. F. *Sistemas para liberaçãõ modificada de fármacos*.2012 .46 f. Monografia (Especialista em tecnologias industriais) - Instituto de tecnologia em fármacos, Fundação Oswaldo cruz, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

LI, L.; LI, J.; SI, S.; WANG, L.; SHI, C.; SUN, Y.; LIANG, Z.; MAO, S. Effect of formulation variables on *in vitro* release of a water-soluble drug from chitosan-sodium alginate matrix tablets, **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 10, p.314-321, 2015.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Modified release of drug delivery systems: hydrophilic polymers, **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005

LUO, Y.; WANG, Q., Recent developmentof chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivey, **International Journalof Biological macromolecules**, v. 64, p. 353-367, 2014.

MAESTRELLI, F.; ZERROUK, N.; CIRRI, M.; MURA, P. Comparative evaluation of polymeric and waxy microspheres for combined colon delivery of ascorbic acid and ketoprofen. **International Journal Pharmaceutics**, v. 485, n. 1-2, p. 365-373, 2015.

MAMANI, P. L.; CARO-RUIZ, R.; VEIGA, M. D. Pectin/anhydrous dibasic calcium phosphate matrix tablets for in vitro controlled release of water-soluble drug, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, p. 235-243, 2015.

MANSURI, S.; KESHARWANI, P.; JAIN, K.; TEKADE, R. K.; JAIN, N. K. **Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system**, v. 100, p. 151-172, 2016.

MARQUES, M. R.; ALBUQUERQUE, I. M. B.; XAVIER-FILHO, J. Antimicrobial and insecticidal activities of cashew tree gum exsudate. **Annals of Applied Biology**, v. 121, n. 2, p. 371-377, 1992.

MARRETO, R. N.; RAMOS, M. F. S.; SILVA, E. J.; FREITAS, O.; FREITAS, L. A. P. Impact of cross-linking and drying method on drug delivery performance of casein-pectin microparticles. **American Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 14, n. 3, p. 1227-1235, 2013.

MOREIRA, B. R.; BATISTA, K. A.; CASTRO, E. G.; LIMA, E. M.; FERNANDES, K. F. A bioactive film based on cashew gum polysaccharide for wound dressing applications, **Carbohydrate Polymers**, v.122, n. 20, p. 69-76, 2015.

MOTHE, C. G.; DE SOUZA, I. A. ; CALAZANS, G. M., Antitumor activity of cashew gum from *Anacardium occidentale L.*, **Agrofood Industry Hi-Tech**, v.19, n. 6, p. 50-52, 2008.

MOURA, R. E. *Síntese de nanopartículas à base da goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos*. 2009.79 fls.Dissertação (Mestrado em Química) - Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

NETO, E. M.; MACIEL, J. S.; CUNHA, P. L. R.; DE PAULA, R. C. M.; FEITOSA, J. P. A., Preparation and characterization of a chemically sulfated cashew gum polysaccharide, **Journal of Brazilian Chemistry Society**, v. 22, n. 10, p. 3708-3716, 2011.

OKOYE, E. I.; ONYEKWELI, A. O.; ONYEKWELI AND OLOBAYO, O K., Solid state characterization of *Anacardium occidentale* gum, **Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology**, v. 4, n. 19, p. 3709-3716, 2012.

OLIVEIRA, E. F.; PAULA, H. C. B.; DE PAULA, R. C. M. Alginate/cashew gum nanoparticles for essential oil encapsulation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 11, n. 1, p. 146-151, 2014.

PAI, R.; PAI, A.;SHRIVASTAVA, B.;KOHLI, K. Development an *in vitro* evaluation of ketoprofen extended release pellets using powder layering technique in a rotary granulator. **Combinatorial chemistry & High Throughput Screening**, v.14, n. 2, p.138-145, 2011.

PATEL, H.; PANCHAL, D. R.; PATEL, U.; BRAHMBHATT, T.; SUTHAR, M. Matrix type drug delivery system: a review. **Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research**, v. 1, n.3, p, 143-151, 2011.

PATHER, S. I.; RUSSELL, I.; SYCE, J. A.; NEAU, S. H. Sustained release theophylline tablets by direct compression Part 1: formulation and in vivo testing. **International Journal of pharmaceutics**, v. 14, p. 1-10, 1998.

PATIL, H.; TIWARI, R. V.; REPKA, M. A. Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 31, p. 65-71, 2016

PAULA, H. C. N.; GOMES, F. J. S.; DE PAULA, R. C. M., Swelling studies of chitosan/cashew nut gum physical gels, **Carbohydrate Polymers**, v. 48, n. 3, 2002.

PESSOA, P. F. A. P.; LEITE, L. A. S.; PIMENTEL, C. R. M.; Situação atual e perspectiva da agroindústria do caju. In: Araujo, J. P., Silva, P. P. (Org.) Cajacultura: modernas técnicas de produção, EMBRAPA-CNPAT, Fortaleza, Ceará, p. 23-32, 1995.

PEZZINI, B. R.; FERRAZ, H. G. Perfis de dissolução em Bio-Dis de péletes de cetoprofeno obtidos por extrusão-esferonização e revestimento em leite fluidizado. **Latin American Journal of Pharmacy**. v. 26, n. 4, p. 490-498, 2007.

PINHAS, M.D.; PELED, H.B. Mucoadhesion: a review of characterization techniques, **Informa healthcare, Expert opinion**, 2010.

PINTO, A. M. B.; SANTOS, T. M.; CACERES, C. A.; LIMA, J. R.; ITO, E. N.; AZEREDO, H. M. C., **LWT - Food Science and Technology**, v. 63, n. 1, p. 549-554, 2015.

POBUDKOWSKA, A.; DOMANSKA, U.; KRYSKA, J. A. The physicochemical properties and solubility of pharmaceuticals - Methyl xanthines, **Journal Chemical Thermodynamics**, v. 79, p. 41-48, 2014.

PRASAD, Y. V. R.; KRISHNAIAH, Y. S. R.; SATYANARAYANA, S. In vitro evaluation of guar gum as a carrier for colonic-specific drug delivery. **Journal of controlled release**, v. 51, n. 2-3, p. 281-287, 1998.

REMUÑÁN-LÓPEZ, C.; PORTERO, A.; VILA-JATO, J. L.; ALONSO, M. A. J. Design and evaluation of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive bilayered devices for buccal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 55, n. 2-3, p. 143-152, 1998.

RIBEIRO, A. J.; SOUZA, F. R. L.; BEZERRA, J. M. N. A; OLIVEIRA, C.; NADVORNY, D.; SOARES, M. F. K. R.; NUNES, L. C. C.; FILHO-SILVA, E. C.; VEIGA, F.; SOBRINHO, S. Gum's based delivery systems: Review on cashew gum and its derivatives, **Carbohydrate Polymers**, v. 147 n. 20, p. 188-200, 2016.

RODRIGUES, D. C.; CACERES, C. A.; RIBEIRO, H. L.; ABREU, R. F. A.; CUNHA, A. P.; AZEREDO, H. M. C, Influence of cassava starch and carnauba wax on physical properties of cashew tree gum-based films, **Food Hydrocolloids**, v. 38, p. 147-151, 2014.

RODRIGUES, R. A. F.; GROSSO, C. R. F. Cashew gum microencapsulation protects the aroma of coffee extracts. **Journal Microencapsulation**, v. 25, p. 13-20, 2008.

ROSIAUX, Y.; VELGHE, C.; MUSCHERT, S.; CHOKSHI, R.; LECLERCQ, B.; SIEPMAN, F.; SIEPMAN, J. Mechanisms controlling theophylline release from ethanol-resistant coated pellets, **Pharmaceutical Research**, v. 31, n. 3, p. 731-741, 2014.

RUBIN, B. K. Mucus and Mucins. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 43, n. 1, p. 27-34, 2010.

SANCHO, S. De O.; MAIA, G. A.; De FIGUEIREDO, R. W.; RODRIGUES, S.; De SOUSA, P. H. M., Alterações químicas e físico-químicas no processamento de suco de caju (*Anacardium occidentale L.*), **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 4, p. 878-882, 2007.

SANTOS, L. F.; CAVALCANTI, O. A.; CELLIGOI, M. A. P. C. Produção e aplicação de exopolissacarídeos: um enfoque na levana e os potenciais dispositivos de. **Revista saúde e pesquisa**, v. 4, n. 2, p. 254-270, 2011.

SARMA, B.; SAIKIA, B. Hydrogen bond synthon competition in the stabilization of theophylline cocrystals, **Royal Society of Chemistry**, v. 16, p. 4753-4765, 2014.

SHARMA, R.; AHUJA, M. Thiolated pectin: Synthesis, characterization and evaluation as a mucoadhesive polymer. **Carbohydrate Polymers**, v. 85, n. 3, p. 658-663, 2011.

SIEPMANN, F.; ECKART, K.; MASCHKE, A.; KOLTER, K.; SIEPMANN, J. Modeling drug release from PVAc/PVP matrix tablets. **Journal of controlled release**, v. 141, n.2, p. 216-222, 2010.

SILVA, B. D.; ULHOA, C. J.; BATISTA, K. A.; Di MEDEIROS, M. C.; FILHO, R. R. S.; YAMASHITA, F.; FERNANDES, K. F. Biodegradable and bioactive CGP/PVA for fungal growth inhibition. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, p. 964-970, 2012.

SILVA, D. A.; PAULA, R. C. M.; & FEITOSA, J. P. A., Graft copolymerisation of acrylamide onto cashew gum, **European Polymer Journal**, v. 43, p. 2620-2629, 2007.

SILVA, F. E. F.; BATISTA, K. A.; Di MEDEIROS, M. C.; MOREIRA, B. R.; FERNANDES, K. F., A stimuli-responsive and bioactive film on blended polyvinyl alcohol and cashew gum polysaccharide, **Materials Science and Engineering: C**, v. 58, p. 927- 934, 2016.

SILVA, F. E. F.; Di MEDEIROS, C. B.; BATISTA, K. A.; FERNANDES, K. F. PVA/Polysaccharides blended films: mechanical properties. **Journal of materials Hidawi publishing corporation**, v. 2013, n.4, p.1-6, 2013.

SILVA, T. M.; SANTIAGO, P. O.; PURCENA, L. I. A.; FERNANDES, K. F. Study of the cashew gum polysaccharide for the horseradish peroxidase immobilization - Structural characteristics, stability and recovery. **Materials Science and Engineering C**, v. 30, n. , p. 526-530, 2010.

SIMKOVIC, I.; GEDEON, O.; UHLIARIKOVA, I.; MENDICHI, R.; KIRSCHNEROVA, S. Xylan sulphate films, **Carbohydrate Polymers**, v. 86, p. 214-218, 2011.

SZYMANSKA, E.; WINNICKA, K.; AMELIAN, A.; CWALINA. Vaginal chitosan tablets with clotrimazole - Design and evaluation of mucoadhesive properties using porcine vaginal mucosa, mucin and gelatine, **Chemical Pharmaceutical Bulletin**, v. 62, n. 2, p. 160-167, 2014.

THIRAWONG, N.; NUNTHANID, J.; PUTTIPIPATKHACHORN, S.; SRIAMORNSAK, P. Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: An in vitro evaluation using texture analyzer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 67, n. 1, p. 132-140, 2007.

TSINMAN, K.; AVDEEF, A.; TSINMAN, O.; VOLOBOY, D. Powder dissolution method for estimating rotating disk intrinsic dissolution rates of low solubility drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 9, p. 2093-2100, 2009.

VIVIEN-CASTIONI, N.; GURNY, R.; BAEHNI, P.; KALTSATOS, V. Salivary fluoride concentrations following applications of bioadhesive tablets and mouthrinses. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 49, n. 1, p. 27-33, 2000.

VILLANOVA, J. C. O.; AYRES, E.; OREFICE, R. L. Design, characterization and preliminary *in vitro* evaluation of a mucoadhesive polymer based on modified pectin and acrylic monomers with potential use as a pharmaceutical excipient, **Carbohydrate Polymers**, v. 121, p. 372 - 381, 2015.

WADHER, K. J.; KAKDE, R. B.; UMEKAR, M. J. Formulation of sustained release metformin hydrochloride matrix tablets: Influence of hydrophilic polymers on the release rate and in vitro evaluation. **International journal of research in controlled release**, v. 1, n.1, p. 9-16, 2011.

WHISTLER, R. L. Introduction of industrial gums. In: WHISTLER, R. L.; BEMILLER, J. 3Ed. N. **Industrial gums: Polysaccharides and their derivatives**. Hardcover, 1993. p. 1-18

WOERTZ, C.; PIREIS, M.; BREITKREUTZ, J.; KLEINEBUDDLE, P. Assessment of test methods evaluation mucoadhesive polymers and dosage forms: an overview, **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, p. 843-853, 2013.

YALKOWSKY, S. H.; DANNENFELSER, R. M., Aquasol database of aqueous solubility. Tucson: CRC Press, 1st Ed. 1992.

YAMASSAKI, F. T.; LENZI, R. M.; CAMPESTRINI, L. H.; BOVO, F.; SEYFRIED, M.; SOLDERA-SILVA, A.; STEVAN-HANCKE, F. R.; ZAWADZIKI-BAGGIO, S. F.; PETTOLINO, F. A.; BACIC, A.; MAURER, K. B. Effect of the native cashew gum tree gum exudate on murine peritoneal macrophage modulatory activities, **Carbohydrate Polymers**, v. 125, n. 10, p. 241-248, 2015.

ZAKARIA, M. B.; RAHMAN, Z. A., Rheological properties of cashew gum, **Carbohydrate Polymers**, v. 29, n. 1, p. 25-27, 1996.

ZARONI, M. **Polissacarídeos no desenvolvimento de péletes de teofilina de liberação colônica**. 2006. 118 fls. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas). Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2006

