

UNIVERSIDADE DE SOROCABA

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Edgard Robles Tardelli

**DESENVOLVIMENTO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE MUCOADESIVO
BUCAL COMO CARREADOR DE FÁRMACO**

Sorocaba/SP

2010

Edgard Robles Tardelli

**DESENVOLVIMENTO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE MUCOADESIVO
BUCAL COMO CARREADOR DE FÁRMACO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof^a Dr^a Marta Maria Duarte Carvalho
Vila

Sorocaba/SP

2010

Edgard Robles Tardelli

**DESENVOLVIMENTO DE PRÉ-FORMULAÇÃO DE MUCOADESIVO
BUCAL COMO CARREADOR DE FÁRMACO**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass.: _____
Pres. Profª Drª Marta Maria Duarte Carvalho Vila
Universidade de Sorocaba

Ass.: _____
1º Exam.: Profª Drª Patrícia Santos Lopes
Universidade Federal de São Paulo

Ass.: _____
2º Exam.: Profº Drº Marco Vinícius Chaud
Universidade de Sorocaba

*Dedico este trabalho a minha esposa
Regina e aos meus filhos Alessandra,
Edgard e Guilherme e a minha sogra
Nair.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela oportunidade de permitir a realização deste curso, mais acima de tudo pela saúde física e mental para aproveitar as boas oportunidades que a vida gentilmente me oferece.

A minha esposa Regina pela compreensão e apoio nas minhas escolhas profissionais.

A Prof^a Dr^a Marta Maria Duarte Carvalho Vila por aceitar-me como orientado e imprimir os conceitos acadêmicos com a paciência necessária de uma grande mestra.

A Prof^a Dr^a Patrícia Santos Lopes por sugerir a pesquisa a ser desenvolvida.

Aos Prof^s Dr^s Marco Vinícius Chaud, Marcos Moisés Gonçalves, Newton Andréo Filho, José Martins de Oliveira Júnior e Marli Gerenutti, pela atenção em todos os momentos em que foram solicitados.

Ao Prof Dr Matthieu Tubino do Instituto de Química da UNICAMP por permitir a realização das análises de DSC, TGA e MEV.

Aos meus amigos Aldo Baccarin e José Carlos Ribeiro que permitiram a utilização dos laboratórios da Food Intelligence para realização dos testes de definição das matérias primas a serem utilizadas na pré-formulação.

Ao meu amigo Paulo Moretti da Dow Chemical Company-USA por realizar as análises das propriedades mecânicas.

Ao Centro Paula Souza-Sorocaba pela utilização do equipamento de medida de umidade por infravermelho.

A Tani Arakawabr pela sua colaboração nos testes realizados na UNISO.

Quando achamos que sabemos as respostas a vida muda as perguntas.
Esse é o desafio da vida e da ciência.

RESUMO

A partir do ano de 1990, iniciou-se o desenvolvimento de uma forma alternativa de medicação oral, que emprega fita bioadesiva carreadora de fármaco para aplicação na cavidade oral. Esta nova forma farmacêutica é composta de material capaz de desintegrar-se utilizando como solvente a umidade da saliva. As fitas possibilitam administração de fármacos sem a degradação pelas enzimas e líquidos gastrointestinais, bem como a ausência da inativação devido ao efeito da primeira passagem ao nível hepático. Os principais consumidores beneficiados são as crianças, pessoas em idade geriátrica ou os que sofrem de náuseas ou vômitos e, que podem encontrar dificuldade na ingestão de fármacos orais sólidos. No presente trabalho foi desenvolvida pré-formulação mucoadesiva bucal a base de gomas naturais utilizadas nas proporções aprovadas pelo FDA para consumo em alimentos e medicamentos, tendo como componente principal a goma pululana. Adicionaram-se as gomas carragena, locusta e xantana, e o sorbitol para a necessária relaxação das forças intermoleculares e para a melhoria da textura. A pré-formulação foi avaliada através dos ensaios de viscosidade (intrínseca; $[\eta] = 71,61 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$), DSC (temperatura de transição vítrea; $T_g = 63,08 \text{ }^\circ\text{C}$), termogravimétrico (umidade de 14 %), dissolução (método Chen; sem fármaco no tempo de 41,6 s e com fármaco de 6,6 min), mucoadesão ($40 \text{ Kg} \cdot \text{cm}^{-2}$), microscopia eletrônica de varredura (raio crítico menor que $1,0 \text{ }\mu\text{m}$), ensaio mecânico (tração = $58 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$, deformação = 4,4 %), e quanto a incorporação de fármaco (15 mg de meloxicam). Além disto, a pré-formulação apresentou características importantes para fita bioadesiva carreadora de fármaco como área de 6 cm^2 , rápida dissolução, adequada mucoadesividade, resistência a penetração do oxigênio e ao vapor de água, viscosidade aumentada em solução ($33,02$ para $71,61 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$), fácil moldagem, solubilidade em água e transparência. A pré-formulação desenvolvida comportou-se de modo semelhante aos mucoadesivos comerciais, permitindo receber quantidades de fármaco adequadas para uso como forma farmacêutica sendo, deste modo, uma pré-formulação promissora para o uso pretendido.

Palavras-chave: mucoadesivo, gomas naturais, polímeros, carreador mucoadesivo.

ABSTRACT

From 1990 on, it was started the development of an alternative form of an orally medication which makes use of drug delivery bioadhesive strip to be applied in the oral cavity. This new pharmaceutical form is composed by material able to be disintegrated by the mouth's saliva humidity. The strips enable drugs application without the degradation by the enzymes and gastrointestinal liquids as well as the lacking of inactivation due to the effect of the first passage to the hepatic level. The most benefited users are the children, the elderly or even the ones who suffer from nausea or vomits and who may find any sort of difficulty in ingesting solid oral drugs. At the current work it was developed buccal mucoadhesive pre-formulation based on natural gums (polymers) used at the proportions approved by the FDA for drugs and foods consumption, having as main component pullulan gum, carrageen gum, locust bean gum, xanthan gum and the sorbitol were added for the necessary relaxation of intermolecular power and the texture improvement. The pre-formulation was evaluated through the viscosity tests (intrinsic; $[\eta]= 71,61 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$), DSC (glass transition temperature; $T_g= 63,08^\circ\text{C}$), thermal gravimetric analysis (humidity of 14%), dissolution (Chen method; drug free= 41,6 s and drug= 6,6 min), mucoadherence ($40 \text{ Kg} \cdot \text{cm}^{-2}$), scanning electron microscopy (critical radius smaller than $1,0 \mu\text{m}$), mechanical properties (stress= $58 \text{ N} \cdot \text{mm}^{-2}$, strain= 4,4%), and in relation to the drug absorption (15 mg meloxicam). It also presented mayor characteristics for the drug delivery bioadhesive strip as a 6 cm^2 area, fast dissolution, properly mucoadhesiveness, resistance to oxygen permeability and the water vapor, increased viscosity in solution ($33,02$ to $71,61 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$), easy moulding, water solubility and transparence. The developed pre- formulation was proportionate to the ones on the market, allowing to receive suitable amounts of drugs for the pharmaceutical usage being, this way, a promising pre- formulation for the intend use.

Keywords: mucoadhesion, natural gums, polymers, drug delivery mucoadhesive.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1	Tipos de estrutura de cadeias poliméricas: lineares em cadeias (A) ou de rede (B)06
Figura 2	Representação da conformação enovelada de polímeros07
Figura 3	Representação bidimensional da organização das cadeias em polímeros lineares08
Figura 4	Diferenças das estruturas moleculares entre carragenas10
Figura 5	Mecanismos de geleificação das carragenas Kappa e Iota11
Figura 6	Estrutura química da goma xantana12
Figura 7	Estrutura química da goma locusta13
Figura 8	Mecanismos de geleificação das carragena e locusta14
Figura 9	Estrutura química da pululana15
Figura 10	Teor de sólido (%) e a temperatura de transição vítrea (Tg) em solução aquosa17
Figura 11	Estrutura química do sorbitol.....19
Figura 12	Volumes efetivos dos diferentes polímeros para uma mesma massa molecular: linear (A), pregueada (B), ramificado (C) e altamente ramificado (D).....21
Figura 13	Variação da energia livre e o raio do núcleo do cristal..... 23
Figura 14	O estado físico-mecânico do polímero semicristalino e a temperatura25
Figura 15	Mobilidade molecular de polímeros e a relação com a temperatura (Tg e Tm), cinética e a viscosidade..... 27

Figura 16	Gráfico esquemático do volume específico e a temperatura em polímero amorfo e semicristalino.....	28
Figura 17	Curva esquemática de DSC para polímero.....	31
Figura 18	Gráficos típicos de tensão e deformação de polímeros frágeis (curva A), plásticos (curva B) e altamente elásticos (elastômeros) (curva C).....	32
Figura 19	Curva de tensão e deformação e o efeito sobre o material	33
Figura 20	Esquema de deformação Maxwell-Voigt para fluido viscoelástico	36
Figura 21	Ligação bioadesiva entre o polímero e a rede glicoprotéica do muco bucal.....	41
Figura 22	Representação esquemática de duas fases da mucoadesão, adesivo (A) e muco (B), aderência devido adsorção	43
Figura 23	Teoria de interpenetração	44
Figura 24	Teoria de desidratação.....	44
Figura 25	O teor de soluto e a temperatura de transição vítrea, utilizando como solvente a água	56
Figura 26	Efeito da composição da goma xantana e locusta e a força do gel....	58
Figura 27	Massa molecular ponderal média e a viscosidade intrínseca em solução mucoadesiva.....	60
Figura 28	Curva de DSC para o filme mucoadesivo	62
Figura 29	Atividade de água (a_w) e a temperatura de transição vítrea (T_g) em produtos amorfos	64
Figura 30	Microfotografias do filme mucoadesivo por microscopia eletrônica de varredura com ampliação de 10000 (A) e 20000 (B) vezes..	66

Figura 31	Microfotografia da estrutura de cristal da pululana por microscopia de força atômica com resolução de 0,1Å (a- vista de cima, b- vista em 3D)	67
Figura 32	Análise termogravimétrica (TGA) do filme mucoadesivo.....	68
Figura 33	Tensão e deformação em filme mucoadesivo.....	69
Figura 34	Tensão e deformação em filme mucoadesivo comercial (LISTERI-NE CITRUS ®)	70

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

ABREVIATURAS

AG	-	Anidro galactose
ADM	-	Análise dinâmico-mecânica
CPS	-	Polissacarídeos capsulares
DSC	-	Calorimetria exploratória diferencial
DTG	-	Derivada termogravimétrica
EPS	-	Exopolissacarídeos
LPS	-	Lipopolissacarídeos
LRT	-	Limite de resistência a tração
MCG	-	Organelas derivadas do complexo de Golgi
MEV	-	Microscopia eletrônica de varredura
MFA	-	Microscopia de força atômica
TGA	-	Análise termogravimétrica
TMA	-	Análise termo-mecânica
URE	-	Umidade relativa de equilíbrio

SIGLAS

ASTM	-	American Society for Testing and Material
FDA	-	Food and Drug Administration

SÍMBOLOS

a_w	-	Atividade de água
c	-	Concentração da solução
C	-	Concentração de fármaco
C_p	-	Capacidade calorífica
D	-	Coefficiente de difusão
E	-	Módulo de elasticidade
G	-	Taxa de crescimento linear; Força de fratura; Energia livre
H	-	Entalpia
h	-	Distância
J	-	Fluxo de fármaco
K	-	Constante viscosimétrica
L	-	Profundidade de penetração; força crítica de fratura
M_v	-	Massa molecular viscosimétrica media
P	-	Pressão de vapor
pH	-	Potencial hidrogeniônica
pk	-	Potencial da constante de equilíbrio na dissociação
P_o	-	Coefficiente de partição óleo/água
r	-	Raio
r^*	-	Raio crítico
r_{sc}^*	-	Raio subcrítico
S	-	Entropia

T_c	-	Temperatura de cristalização
T_E	-	Temperatura eutética
T_g	-	Temperatura de transição vítrea
T_m	-	Temperatura de fusão
η	-	Viscosidade da solução
$[\eta]$	-	Viscosidade intrínseca
η_r	-	Viscosidade relativa
η_{red}	-	Viscosidade reduzida
η_{sp}	-	Viscosidade específica
ϵ	-	Deformação mecânica
e	-	Fração da área superficial
W	-	Fração em peso
σ	-	Tensão de tração; Desvio padrão
α	-	Fator de expansão
γ	-	Energia livre

UNIDADES

\AA	-	Angstrom
cal	-	Caloria
Da	-	Dalton
g	-	Gramma
J	-	Joule

kV - Tensão radioativa (quilo volts)

mm - Milímetro

mmHg- Milímetro de mercúrio

mg - Miligrama

N - Newton

P_a - Pascal

rpm - Rotações por minuto

μm - Mícron

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS.....	19
3 REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1 Polímeros	20
3.2 Plastificantes	33
3.3 Viscosidade e reologia.....	36
3.4 Comportamento térmico.....	39
3.5 Análises térmicas.....	47
3.6 Comportamento mecânico	49
3.7 Bioadesividade	55
3.7.1 Teorias da mucoadesão	56
3.7.2 Mecanismos de ação.....	60
3.7.3 Mecanismo de consolidação	61
3.8 Absorção de fármaco na mucosa bucal.....	63
4 MATERIAL E MÉTODOS	66
4.1 Material.....	66
4.2 Aparelhos e acessórios	67
4.3 Métodos.....	68
5 RESULTADOS e DISCUSSÃO	72
5.1 Pré- Formulação	72
5.2 Reologia e viscosidade da solução	76

5.3 Temperatura de transição vítrea	78
5.4 Temperatura de fusão cristalina	81
5.5 Cristalização	81
5.6 Termogravimétrica	84
5.7 Propriedades mecânicas	85
5.8 Dissolução do filme mucoadesivo.....	87
6 CONCLUSÃO	88
REFERÊNCIAS.....	90

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos na forma oral (comprimidos, cápsulas, drágeas e xaropes) estão com seu consumo em fase de crescimento em todo mundo. O faturamento do setor no ano de 2006 foi de seis bilhões de dólares e deve atingir em 2010 o valor de oito bilhões de dólares (FALLS, 2007).

A partir do ano de 1990, iniciou-se o desenvolvimento de uma forma alternativa de medicação oral, que emprega fita bioadesiva para aplicação na cavidade oral como carreadora de fármacos, composta de material capaz de desintegrar-se utilizando como solvente a umidade da saliva (GALFETTI; VOLLMER, 2006). Esta nova forma de apresentação de fármacos, no ano de 2007, apresentou uma venda de 500 milhões de dólares e estima-se atingir uma cifra de dois bilhões de dólares no ano de 2010 (FALLS, 2007). Pesquisas realizadas com usuários de alguns tipos de medicamentos tradicionais indicam que 88% preferem o uso das fitas bioadesivas (NOVARTIS, 2009).

O termo bioadesão foi citado pela primeira vez como a ligação de macromoléculas sintéticas ou naturais a um muco ou superfície epitelial (LONGER; ROBINSON, 1986). Nas ciências farmacêuticas a bioadesão pode ser definida como o estado no qual dois materiais, onde pelo menos um é de origem biológica, são mantidos unidos durante um período de tempo mediante as forças interfaciais (GU; ROBINSON; LEUNG, 1988). A bioadesão implica na ligação do sistema transportador de fármaco a um substrato biológico e, quando este substrato é uma membrana mucosa o fenômeno passa a ser designado de mucoadesão (LEUG; ROBINSON, 1990; RATHBONE; DRUMMOND; TUCKER, 1994).

O mecanismo de ligação das macromoléculas a membrana mucosa não se encontram totalmente esclarecido. No entanto, para desenvolver um sistema bioadesivo de administração de fármacos ideal é importante descrever e compreender as forças responsáveis pela formação da ligação bioadesiva (DIAS; FIGUEIRAS, 2008).

Considerando o muco que reveste a cavidade oral como um substrato biológico, pode-se concluir que a presença de um filme de mucina (saliva), a qual reveste a superfície da mucosa oral, vai permitir que o filme bioadesivo permaneça em contato

com a mesma por um período de tempo com auxílio dos compostos mucoadesivos (RATHBONE; DRUMMOND; TUCKER, 1994).

Nos Estados Unidos da América as patentes nesta área da mucoadesão bucal estão sendo direcionada para polímeros bioadesivos orais obtidos com gomas naturais que apresentem características de resistência a migração de óleo e a penetração de gases (principalmente ao oxigênio), viscosidade aumentada quando em solução, bioadesão, facilidade de moldagem, solubilidade em água e transparência (GALFETTI; VOLMER, 2006). Verifica-se que os formatos escolhidos para esta nova forma farmacêutica são, principalmente, de fitas, grânulos, tabletes e bastões. A principal matéria prima utilizada nas formulações dos bioadesivos de rápida dissolução são os biopolímeros de polissacarídeos (FREE PATENTES ON LINE, 2009).

Os polímeros mais empregados nas patentes em aprovação e nos filmes que estão sendo comercializados (Listerine[®] e Kill Germs[®]) nos Estados Unidos da América são as gomas de amido, carboximetilcelulose, carragena, locusta, pululana, xantana e konjac, bem como os plastificantes de glicerol, malitol, óleos, propilenoglicol, sorbitol e xilitol. Dentre eles, o polímero denominado de pululana é um dos mais empregados, estando presente em 2549 processos em andamento para aprovação de patente (FREE PATENTES ON LINE, 2009).

Pelos fatos apontados, mostrando a tendência do crescimento das pesquisas e do uso de materiais mucoadesivos na indústria farmacêutica, justifica-se estudo de pré-formulação carreadora de fármaco para uso na cavidade oral.

2 OBJETIVOS

Objetivo geral

- O objetivo deste trabalho foi o desenvolvimento de uma pré-formula carreadora de fármaco para uso oral utilizando gomas naturais e plastificantes que permitam a mucoadesividade, rapidez de dissolução quando em contato com a mucina (saliva), baixa penetração ao oxigênio e vapor de água e volume livre para veicular fármaco.

Objetivos específicos:

- Desenvolver o método de preparação do filme mucoadesivo.
- Técnicas de pré-formulação para redução dos testes de bancada.
- Avaliação das características físico-química e mecânica do produto obtido.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Polímeros

Polímeros são macromoléculas formadas pela repetição regular de pequenas unidades químicas, denominadas “meros”, unidas por ligações covalentes ao longo da cadeia. O termo “polímero” (poly+mer), que significa muitas partes, foi criado, em 1832, por Berzelius. O número de meros da cadeia principal é denominado grau de polimerização, sendo representado por n (MANO; MENDES, 2004).

Polimerização é a síntese de um polímero e consiste em reagir um ou mais monômeros para obtenção do polímero. A origem da unidade de repetição (mero) em polímeros é obtida através do monômero (cadeia simples), estes devem ser bifuncionais, pois devem ter a capacidade de reagir em pelo menos dois pontos da molécula, dando origem a cada uma das cadeias macromoleculares do polímero (AGNELLI, 2000). Como exemplos têm-se os polímeros naturais que são compostos por 20 ou mais meros (monossacarídeos) os quais se transformam em macromoléculas denominadas de polissacarídeos, os quais são denominados de gomas (FENNEMA, 2002). Os polímeros podem ser inorgânicos ou orgânicos, naturais ou sintéticos, podendo ser classificados segundo diversos critérios, assim temos:

a) *Quanto a sua origem*: os polímeros naturais são obtidos a partir de vegetais terrestres ou marítimos ou de origem microbiana enquanto que os sintéticos são produzidos por processos industriais de transformação, principalmente a partir de derivados do petróleo. Os polímeros naturais apresentam, em geral, características comuns e particulares que os distinguem dos polímeros sintéticos, entre elas se destacam a existência de cadeias de mesmo tamanho (monodispersidade) e a elevada especificidade com organização molecular (ORÉFICE, 2006).

Os polímeros de origem microbiana formam os polissacarídeos que se apresentam como constituintes da parede celular (lipopolissacarídeos ou LPS), associados covalentemente à superfície celular (polissacarídeos capsulares ou CPS), ou secretados para o meio extracelular (exopolissacarídeos ou EPS) (BOELS et al., 2001). Enquanto os polissacarídeos associados à célula (CPS e LPS) apresentam importância médica, muitos EPS têm amplo espectro de aplicações na indústria alimentícia e ou farmacêutica, podendo ser utilizados como espessantes, estabilizantes, emulsificantes, coagulantes, formadores de filme, geleificantes, agentes de suspensão e dispersantes (SUTHERLAND, 1998; STREDANSKY et al., 1999).

b) *Número de monômeros*: homopolímeros são formados por um tipo de mero, enquanto que a cadeia polimérica dos copolímeros é formada por mais de um tipo de mero. Em função do modo como os meros se distribuem na cadeia polimérica, os copolímeros podem ser divididos em: aleatórios ou estatísticos, quando há uma sequência definida; alternados, quando os diferentes meros estão dispostos de modo alternado; em bloco, quando uma grande sequência de um mero se alterna com uma grande sequência de outro tipo de mero; grafitizados ou enxertados são os copolímeros nos quais os blocos de um tipo de mero são encontrados como ramificações do esqueleto principal ligando de forma covalente (CALLISTER, 2007).

Os polímeros microbianos que produzem os exopolissacarídeos podem ser divididos em dois grupos os homopolissacarídeos (ex. dextrana, pululana) e os heteropolissacarídeos (ex. gelana, xantana). Os homopolissacarídeos são constituídos de um único tipo de monossacarídeo, enquanto os heteropolissacarídeos são constituídos de um esqueleto de subunidades repetidas, ramificadas ou não, e que consistem de três a oito monossacarídeos (LAWS et al., 2001; MONSAN et al., 2001).

c) *Método de preparação ou tipo de reação química de síntese*: os polímeros podem ser divididos em polímeros de adição e de condensação, conforme ocorra uma simples reação de adição dos meros, sem subprodutos e sem perda de massa, ou uma reação de condensação quando ocorre à liberação de pequenas moléculas (H_2O , CO_2 , entre outras) e conseqüentemente perda de massa (MANO; MENDES, 2004). Quanto aos mecanismos envolvidos no processo, a polimerização por adição é uma reação em cadeia, onde unidades monoméricas bifuncionais são agrupadas, uma de cada vez, para formar uma macromolécula linear.

O método de preparação (biossíntese) dos polímeros naturais das EPS é bastante complexo. Os genes que codificam as enzimas e proteínas regulatórias requeridas para a síntese de EPS têm origem plasmidial em cepas de bactérias lácticas mesofílicas, como *Lactococcus*, ou basicamente cromossômica em cepas termofílicas de *Streptococcus* e *Lactobacilli* (VAN KRANENBURG et al., 1997; STINGELE et al., 1999; LAWS et al., 2001). A via biosintética pode ser dividida em quatro sequências de reações separadas: as reações envolvidas com o transporte de açúcar para o citoplasma, a síntese de açúcar-1-fosfato, ativação e ligação de açúcares e os processos envolvidos na secreção dos EPS (KLEEREBEZEM et al., 2000; DE VUYST et al., 2001; LAWS et al., 2001). A produção de EPS parece ocorrer durante a fase logarítmica e, para algumas bactérias, continua durante a fase estacionária de crescimento (LAWS et al., 2001).

d) *Encadeamento*: é a configuração da cadeia polimérica que são formadas por arranjos moleculares espaciais, fixados por ligações químicas intramoleculares (forças primárias e fortes) elas dependem das reações de polimerização, podendo ser feito na forma regular cabeça-cauda ou nas formas cabeça-cabeça, cauda-cauda ou mista (MAAREL, 2008).

e) *Estrutura da cadeia*: leva em consideração a estrutura das cadeias formadas a partir da polimerização, os mesmos podem ser, lineares, ramificados, copolímeros e com ligações cruzada, conforme Figura 1. As ligações intramoleculares que formam o esqueleto das cadeias são de primeira ordem (covalentes). As ligações intermoleculares (entre cadeias) são tipicamente ligações secundárias fracas (van der Waals) (SHARMA, 2007). Como exemplo tem a pululana que é um polímero natural de polissacarídeo que apresenta cadeia linear (SHARMA, 2007). Os polímeros ramificados apresentam braços (ramos) e altera o empacotamento das cadeias e conseqüentemente a sua cristalização. Quanto mais longos os braços, teremos menor densidade, menor viscosidade da solução e menor cristalização (ORÉFICE, 2006).

f) *Estrutura química*: baseada no grupo funcional a qual pertencem os meros presentes na cadeia polimérica, melhor aplicada a polímeros de condensação. Assim temos como exemplos: polissacarídeos, poliamidas, poliésteres, poliolefinas e outros (MAAREL, 2008).

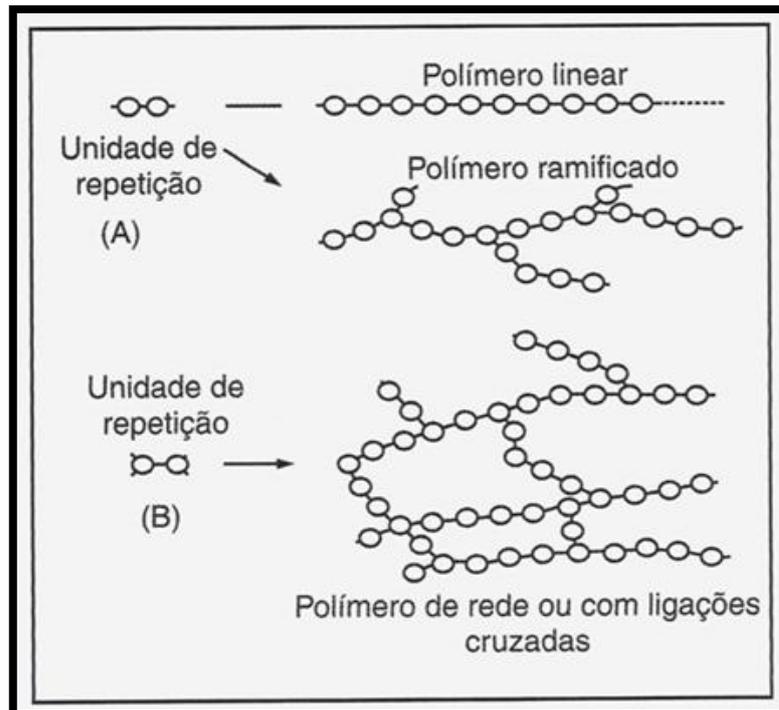


Figura 1- Tipos de estrutura de cadeias poliméricas: lineares em cadeias (A) ou de rede (B).
 Fonte: ORÉFICE, 2006.

g) *Configuração dos átomos (isomeria geométrica):* quando o monômero possui um átomo de carbono com dupla ligação, permitindo que os átomos ligados ao carbono possam dispor-se no espaço de duas maneiras diferentes sem, no entanto, mudar as ligações entre eles. O polímero será cis quando os átomos estiverem do mesmo lado da cadeia e será trans quando estiverem opostos (MAAREL, 2008).

h) *Taticidade (estéreo-isomeria):* é a forma como os grupos laterais são alocados espacialmente na cadeia polimérica, sendo possíveis três tipos de arranjos: isotático, quando todos os grupos laterais são dispostos de um mesmo lado do plano definido pelos átomos da cadeia principal; sindiotático quando grupos estão dispostos de maneira alternada, ora para cima, ora para baixo, em relação à cadeia principal e atático quando não ocorre nenhum tipo de regularidade nesta disposição (CANVAROLO, 2002).

i) *Fusibilidade:* os termoplásticos fundem por aquecimento e solidificam no resfriamento, em um processo reversível. Os termorrígidos amolecem uma vez com o aquecimento, mas não são capazes de tornarem-se fluidos novamente porque, no resfriamento, as suas cadeias macromoleculares sofrem uma transformação química irreversível (reticulação) que as tornam rígidas (MAAREL, 2008).

j) *Comportamento mecânico*: podem ser plásticos, elastômeros ou borrachas e fibras. Os plásticos são materiais poliméricos estáveis nas condições normais de uso, mas que, em algum estágio de sua fabricação, é fluido, podendo ser moldados pelo aquecimento, pressão ou ambos. Os elastômeros são polímeros que, sob solicitação, apresentam grandes deformações, com um mínimo de alongamento de 100%, retornando a sua forma original quando o esforço é removido. As fibras são materiais em que a razão entre o comprimento e as dimensões laterais é muito elevada, sendo, geralmente, formadas por macromoléculas lineares orientadas longitudinalmente (SHACKELFORD, 2008).

k) *Massa molecular*: os polímeros têm uma alta massa molecular, variando entre 10^3 e 10^6 g.mol⁻¹ e, são dependentes do tipo de monômero e das condições de polimerização (MANO; MENDES, 2004). Normalmente utiliza-se uma massa molecular média, pois no processo de polimerização, grandes moléculas são sintetizadas a partir de moléculas menores, produzindo variações no comprimento final das cadeias ou das massas moleculares (CALLISTER, 2007). Muitas propriedades físicas são dependentes do comprimento da molécula, isto é, de sua massa molecular. Como os polímeros normalmente envolvem uma larga faixa de valores de massa molecular, é de se esperar grande variação em suas propriedades (VAN VLACK, 1996). A elevada massa molecular das macromoléculas faz com que estas adquiram várias conformações, o que leva ao emaranhamento (Figura 2) e desemaranhamento entre elas.

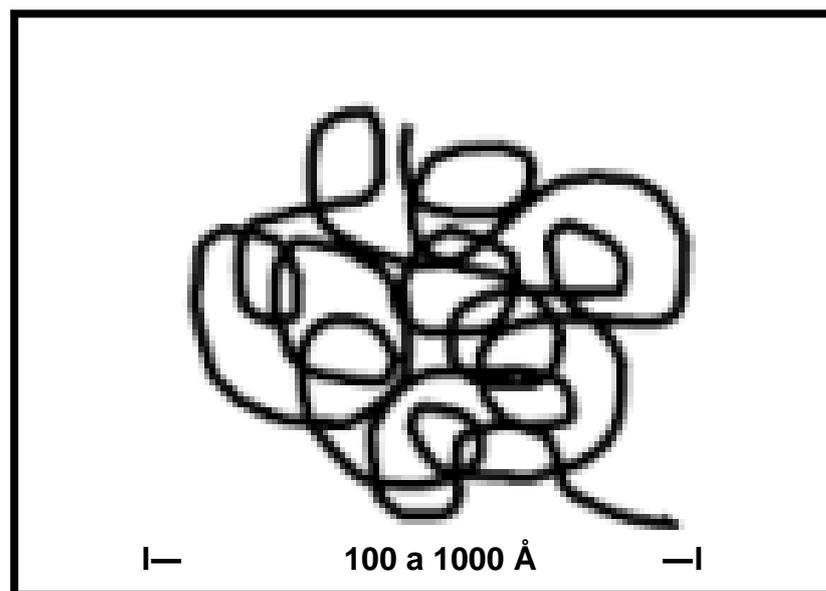


Figura 2- Representação da conformação enovelada de polímeros.
Fonte: DUMITRU, 2002.

Em um estado sem tensões, as cadeias poliméricas estarão em uma conformação aleatória ou enovelada, que também é denominada de “random coil”. Normalmente, os polímeros em solução (sem agitação) ou no estado fundido (sem fluxo) apresentam este tipo de conformação. Este estado é determinado pelo parâmetro termodinâmico da entropia, que é a medida de desordem no interior da solução polimérica, a entropia aumenta com o aumento na desordem. À medida que um polímero é deformado devido à aplicação de uma tensão, as cadeias ficam mais retílineas, tornando-se mais alinhadas, e o sistema se torna mais ordenado. Uma vez retirada esta tensão, a cadeia do polímero tende a retornar ao seu estado do equilíbrio termodinâmico que neste caso é a conformação enovelada (BRETAS, 2000).

l) *Cristalinidade*: pode ser conceituada como um arranjo ordenado de matéria no espaço, com repetição regular de grupos atômicos ou moleculares (MANO; MENDES, 2001). Os polímeros apresentam arranjos atômicos complexos, onde uma matriz atômica ordenada é produzida pelo empacotamento de cadeias moleculares, sob a forma de cadeias dobradas (Figura 3) (CALLISTER, 2007).

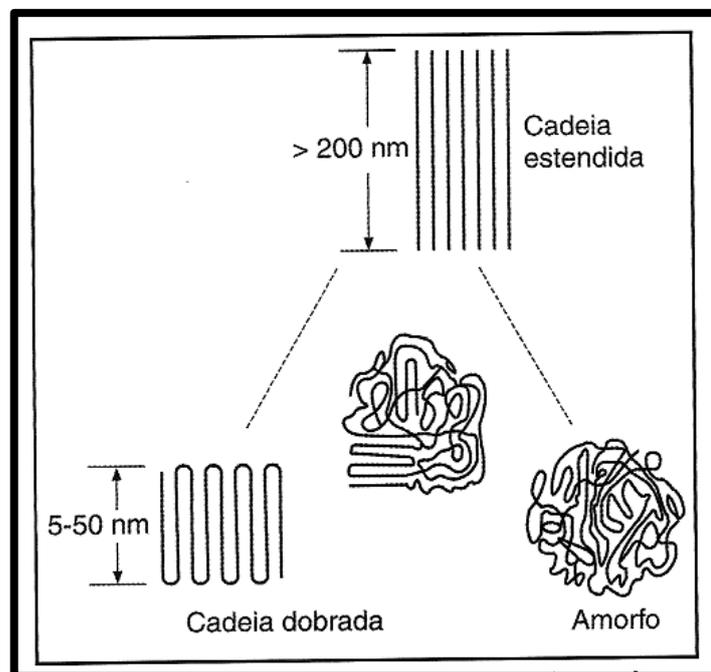


Figura 3- Representação bidimensional da organização das cadeias em polímeros lineares.
Fonte: PEREIRA, 2006.

Tendo em vista o tamanho e a complexidade de suas moléculas, os polímeros podem ser desde completamente amorfos até quase totalmente cristalinos, não exis-

tindo, todavia, polímeros 100% cristalinos. Assim, os polímeros podem ser parcialmente cristalinos ou semicristalinos, isto é, possuem regiões cristalinas e regiões amorfas. As regiões ou volumes da matéria em que as unidades estruturais, átomos, íons, ou meros, apresentam-se em arranjos regulares são chamadas de cristalitos (VAN VLACK, 1996).

As regiões amorfas contribuem para a elasticidade e a flexibilidade, já que nestas regiões a energia das forças intermoleculares é menor, devido à menor interação entre as cadeias. As diversas possibilidades de combinação destas propriedades tornam os materiais poliméricos extremamente versáteis. Em porcentagem, o grau de cristalinidade pode ser determinado por vários métodos de ensaio, dos quais os mais usados são: difração de raios-X, difração de elétrons, calorimetria diferencial de varredura e espectrometria no infravermelho (MANO; MENDES, 2004).

m) Polímeros naturais: os mais utilizados em filmes mucoadesivo de acordo com as patentes dos Estados Unidos da America (FREE PATENTES ON LINE, 2009) são:

m.1) Goma carragena

A carragena foi descoberta em 1785 na cidade de Carragena, norte da Irlanda, onde algas marinhas eram utilizadas para aumentar a viscosidade do leite consumido pela população (PRADELLA, 2006). As carragenas são um grupo de polissacarídeos naturais que estão presentes na estrutura celular de algas marinhas do tipo *Rhodophyceae* (algas vermelhas). Estes polissacarídeos têm a particularidade de formar colóides e géis em meio aquoso a concentrações muito baixas (IZZU, 1995).

Os géis obtidos são transparentes e termoreversíveis, conseguindo uma ampla variedade de texturas desde muito elásticas e coesas, até géis firmes e quebradiços, dependendo da combinação das frações que se utiliza (F.M. C, 1999).

A carragena é um polissacarídeo de alto peso molecular (200 a 400. 10³) com um conteúdo de 40% de éster sulfato, formando unidades alternadas de D-galactose e 3,6-anidro galactose de éster sulfato (3,6 AG), unidas por ligações $\alpha=1,3$ e $\beta=1,4$ glicosídica. A posição e o número de grupos de éster sulfato bem como o conteúdo de 3,6-AG é que determinam as diferenças primárias entre os tipos de carragena Kappa, Iota e Lambda. Maiores níveis de éster sulfato implicam em menor força de geleificação e baixa temperatura de solubilização. A carragena tipo Kappa contém de 25% a 30% de ester sulfato e de 28% a 35% de 3,6-AG. A carragena tipo Iota contém de 28% a 35% de éster sulfato e de 25% a 30% de 3,6-AG. A carragena tipo

Lambda contém de 32% a 39% de éster sulfato e não contém 3,6-AG, conforme Figura 4 (NUSSINOVITCH, 1997).

A presença do grupo sulfato ao longo do polímero das carragenas é o causador da extensão da molécula, ou seja, transformando em linear e garantindo a sua hidrófila (WILLIANS, 2005).

A viscosidade da solução de carragena pode variar de 5 até 800 mPa.s, a 75°C e concentração de 1,5% (p/p), os valores menor que 100 mPa.s formam fluidos newtoniano e os maiores que 100 mPa.s formam soluções pseudoplásticas (NUSSINOVITCH, 1997).

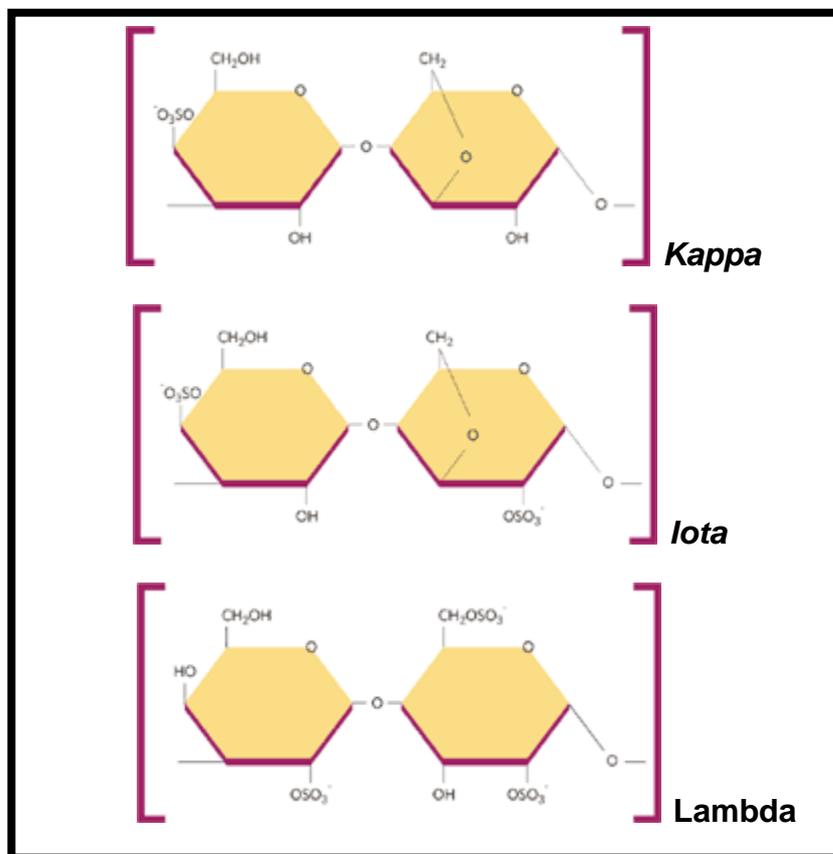


Figura 4- Diferenças das estruturas moleculares entre carragenas.
Fonte: NUSSINOVITCH, 1997.

Todas as carragenas se dispersam em água fria e aquecendo-se acima de 80°C alcançam sua completa solubilização. Durante o resfriamento se forma uma estrutura molecular tipo dupla hélice que se alinha para formar em presença de certos cátions, uma rede tridimensional tipo gel em meio aquoso, conforme Figura 5 (IZZU, 1995).

As carragenas tipo Kappa e Iota formam géis acima de 0,5% em água. Os íons de cloreto e potássio são necessários para a geleificação dessas carragenas em água (GLICKSMAN, 1974).

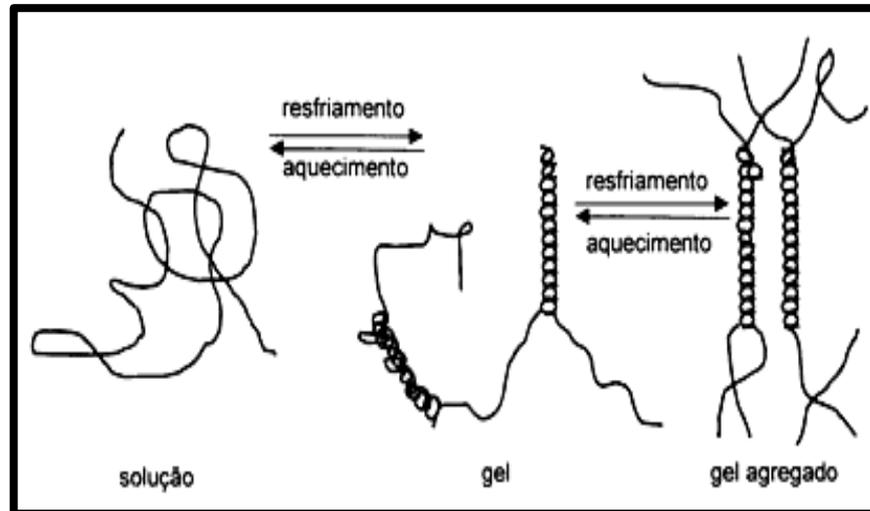


Figura 5- Mecanismos de geleificação das carragenas Kappa e Iota.
Fonte: FENNEMA, 2000.

A carragena Kappa forma géis mais rígidos e quebradiços a moderadamente elásticos e a Iota forma géis muito elásticos. Estes géis são termoreversíveis e podem ser submetidos a ciclos de aquecimento e resfriamento com pouca perda na sua estrutura de gel. As temperaturas de fusão e geleificação dependem da concentração de cátions sendo diretamente proporcional ao conteúdo de cátions em solução (NUSSINOVITCH, 1997).

m.2) Goma xantana

A goma xantana foi descoberta nos finais dos anos cinquenta por cientistas americanos, tendo sido o primeiro biopolímero a ser produzido industrialmente (PRADELLA, 2006).

A goma xantana é um polissacarídeo natural produzido pela fermentação aeróbica da bactéria *Xanthomonas campestris* (JEANES, 1974). Este biopolímero é um exopolissacarídeo hidrossolúvel com massa molecular 2000 kDa, podendo chegar 13-50000 kDa (ROSALAM; ENGLAND, 2006).

A estrutura química ($C_{35}H_{49}O_{29}$) é formada por unidades pentassacarídicas, compostas por duas moléculas de D-glicose, duas moléculas de D-manose e uma molécula de ácido D-glicurônico. Ligados a manose encontram-se ainda proporções

variáveis dos radicais O-acetil e piruvato, conforme Figura 6 (NUSSINOVITCH, 1997).

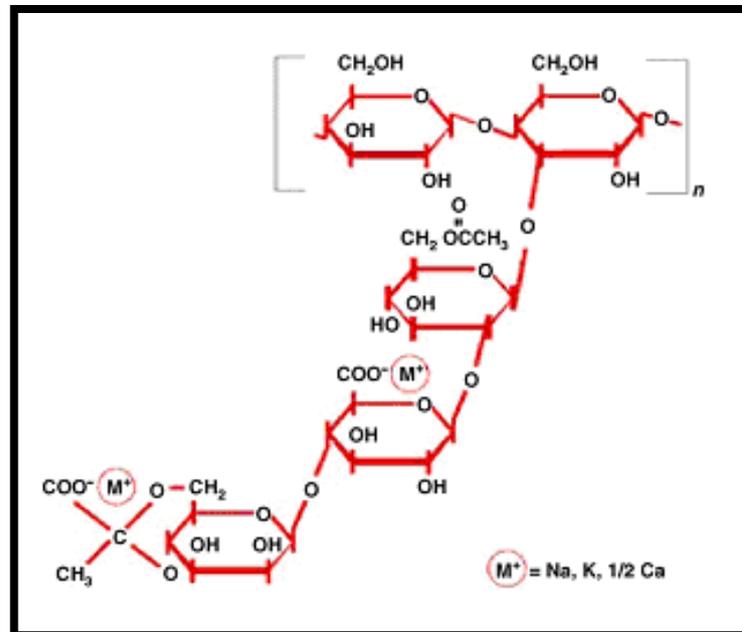


Figura 6- Estrutura química da goma xantana.

Fonte: AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 1997.

Quando é adicionado a soluções aquosas, mesmo que em pequenas quantidades, a goma xantana aumenta drasticamente a viscosidade do meio. A adição de 3% é capaz de elevar a viscosidade da água, que é de $1,003 \cdot 10^{-3}$ Pa.s (a 20°C) para mais de 10^4 Pa.s (medida a taxa de deformação 10 s^{-1}) (MAYER, 2006).

As soluções de goma xantana possuem ainda comportamento pseudoplástico, diminuindo sua viscosidade aparente quando a taxa de deformação é aumentada (NUSSINOVITCH, 1997).

A goma xantana apresenta excelente estabilidade ao calor e a variações de pH. A viscosidade permanece inalterada variando a temperatura de 0 a 100°C e em valores de pH entre 1 a 13 (JEANES, 1974).

m. 3) Goma locusta

É extraída do endosperma da semente da planta *Ceratonia siliqua*, originária das regiões do Mediterrâneo e começou a ser comercializada a partir de 1920 (WILLIAMS, 2005). É um heteropolissacarídeo formado por uma cadeia principal de D-manopiranoses unidas em β (1→4) manose glicosídica, a qual estão ligadas a resíduos de D-galactopiranoses por ligações α (1→6) de galactose a cada 4 manoses,

porém menos ramificada que a goma guar, conforme Figura 7. A relação é de 4 partes de manose para uma parte de galactose (KAWAMURA, 2009).

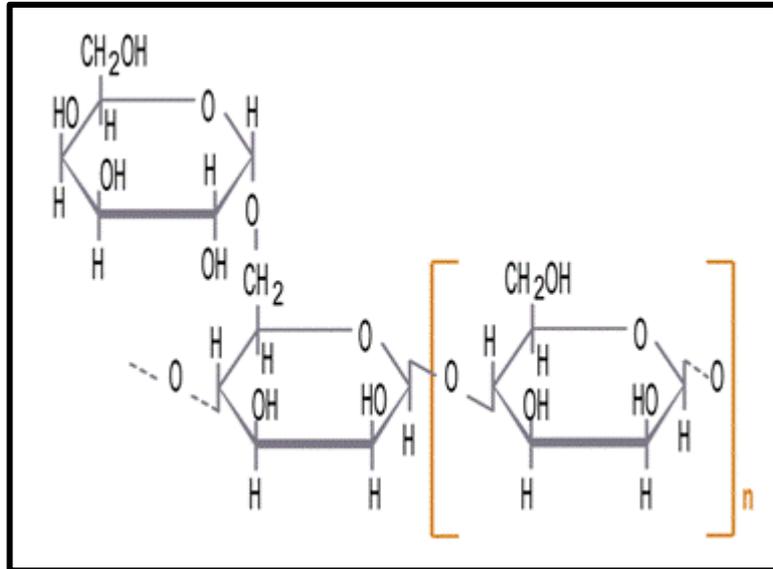


Figura 7- Estrutura química da goma Locusta.

Fonte: WILLIAMS, 2005.

A massa molecular da goma locusta pode variar de $50 \cdot 10^3$ a $28 \cdot 10^5$ Da e a sua solubilidade é a quente (temperatura acima de 80° C por 10 minutos para total hidratação).

A mistura da goma locusta e carragena forma um polímero termoreversível (NUSSINOVITCH, 1997). O uso desta goma retarda o crescimento dos cristais em produtos alimentícios, formando estrutura de gel na interface entre sólido/líquido (GLICKSMAN, 1969).

No preparo da goma locusta com a K-carragena, a sinergia entre elas causam aumento da viscosidade, formando as super-helices, conforme Figura 8 (NUSSINOVITCH, 1997).

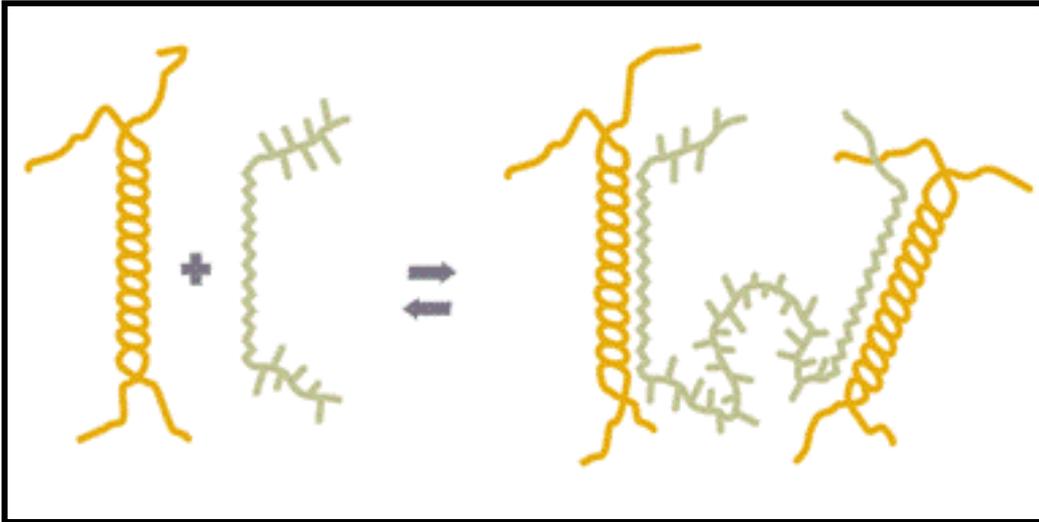


Figura 8- Mecanismo de geleificação das gomas carragena e locusta.
Fonte: NUSSINOVITCH, 1997.

m. 4) Goma pululana

A pululana é um polímero de polissacarídeo produzido extracelularmente pelo fungo *Aureobasidium pullulans*. Este polímero possui cadeias lineares aniônicas, de fácil moldagem, com propriedade adesiva em presença de pouca umidade, fácil dissolução, baixa penetração ao oxigênio e vapores e também permite a adição de fármacos (SHARMA, 2007). Além disto, a pululana pode ser empregada como carreador de fármaco por ser um polissacarídeo que é biodegradável, não tóxico, não mutagênico e não carcinogênico (SHARMA, 2007), sendo aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration - USA) no ano de 2002 para uso como aditivo em medicamentos e alimentos na dosagem máxima de 10 g por dia por pessoa (SHARMA, 2007).

Uma das características mais importantes para a pululana é a sua bioadesão a mucosa bucal, que é uma das principais vantagens deste material em relação a outros polímeros (PRADELLA, 2006).

A goma pululana quimicamente é um polímero de polissacarídeo constituído por unidades de maltotriose, também conhecidos como α -1,4; α -1,6-glucano, sendo três glicoses e maltotriose unidas e ligadas por uma α -1,4 glicosídica obrigatória, enquanto que unidades consecutivas de maltotriose estão ligadas entre - si por uma α -1,6 glicosídicas, conforme Figura 9.

A pululana apresenta a sua massa molecular variando de 10 até 3000 kDa (SUGIMOTO, 1978; WILEY et al., 1993; GIBBS & SEVIOUR, 1996; MADI et al., 1997; LAZARIDOU et al., 2002).

A fórmula química da pululana é $(C_6H_{10}O_5)_n$, normalmente o valor de n , corresponde a 1250 unidades de glicose (STANKOVIC, 2005).

A pululana é biodegradável, não é higroscópica, não redutora, decompõe-se entre 250 a 280°C, sem emissão de gases tóxicos, é termicamente estável, anti-estática, elástica, com propriedades adesivas, impermeável ao oxigênio, não tem poder calórico e ainda serve como fixador de ingredientes que dão cor e sabor aos alimentos (PRADELLA, 2006). Em diferentes pHs o conteúdo de sal não causa efeitos na viscosidade da solução (SUGIMOTO, 1978).

A pululana é um polímero linear aniônico, o mesmo é facilmente solúvel em água (quente ou fria), forma soluções viscosas e claras, possui uma alta aderência em filmes (LEDUY, ZAJIC, LUONG; 1988).

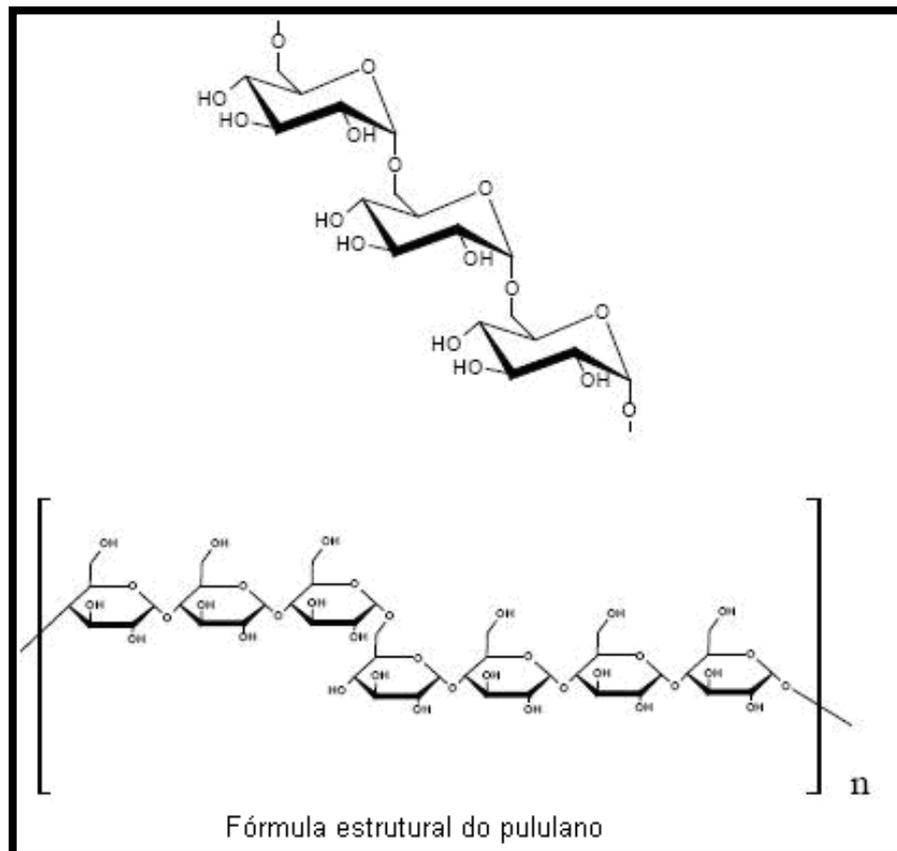


Figura 9- Estrutura química da pululana.

Fonte: SHARMA, 2007.

Em todas as aplicações industriais a restrição do pululana recai sobre o preço, aproximadamente três vezes maior que a goma xantana ou dextrana. É essa a principal razão, nos últimos anos, da aplicação da pululana voltada aos produtos farmacêuticos e alimentícios (PRADELLA, 2006).

3.2 Plastificantes

A plastificação de um polímero é definida como um material incorporado em um polímero para aumentar sua flexibilidade e extensibilidade (LEVINE, SLADE; 1992). A plastificação, ao nível molecular, leva a um aumento do espaço intermolecular ou volume livre, diminuindo viscosidade local e, concomitantemente, aumentando a mobilidade (FERRY, 1980).

Os plastificantes reduzem as temperaturas de transição vítrea (T_g) e de fusão, além de afetar todas as propriedades mecânicas e físicas, mas não alteram a natureza química das macromoléculas (VIANA, 2009). Esta plastificação é chamada de plastificação externa. A atuação dos plastificantes, a nível molecular, envolve a neutralização, ou redução, das forças intermoleculares do polímero pelas moléculas do plastificante. Além de miscível com o polímero, o plastificante deve ser compatível e permanecer no sistema. Isto implica em uma similaridade de forças intermoleculares dos dois componentes. A massa molecular do plastificante deve ser alta o suficiente para que não seja vaporizado durante o processamento, nem cause uma difusão acentuada. É necessário que o plastificante tenha baixa pressão de vapor e baixa taxa de difusão no polímero (WYPYCH, 2005).

Os plastificantes adicionados aos polímeros atuam como solvente, provocando a separação entre as macromoléculas e, assim, a dissolução. O efeito final é a diminuição da energia necessária para os movimentos moleculares, caracterizando então a flexibilidade. Quando adicionamos o plastificante à macromolécula, e existe afinidade entre ambos, ocorre à dispersão molecular, isto é, o polímero incha no plastificante e em seguida, como em qualquer processo de solubilização de polímeros, formam uma solução verdadeira (WYPYCH, 2005).

A teoria do mecanismo de plastificação é dada pela teoria da lubricidade (KIRKPATRIC, 1954) e a do gel (DOOLITTLE, 1954). A teoria da lubricidade trata da resistência à deformação como sendo resultado da fricção molecular. O plastificante atuaria como um lubrificante interno, facilitando o movimento das moléculas e tor-

$Tg = (w_1 Tg_1 + K w_2 Tg_2) / (w_1 + K w_2)$ (5), onde w_1 e w_2 são as frações em peso dos compostos constituintes, Tg_1 e Tg_2 são as temperaturas absolutas de transição vítrea dos compostos constituintes, e K é uma constante. O subscrito 1 refere-se ao material sólido e 2 à água.

Segundo COUCHMAN, KARAZ (1978), o valor de K pode ser obtido através da expressão:

$K = \Delta C_{p2} / \Delta C_{p1}$, onde ΔC_{pi} é a variação nas capacidades caloríficas de cada componente que constitui o material analisado.

Em aplicações práticas, o efeito da água na Tg pode ser expresso em termos de atividade de água (a_w). A atividade de água é definida como a relação existente entre a pressão do vapor de uma solução ou de um produto (P) com relação à pressão de vapor de água pura (P_0), ou seja, $a_w = P/P_0$. Os valores de a_w são sempre menores que o valor unitário, esse decréscimo é explicado pelo fato de que os constituintes químicos presentes imobilizam parcialmente a água, diminuindo sua capacidade de evaporação e a sua reatividade química. A a_w de um produto e a umidade relativa do ambiente no qual se encontra tendem sempre a equilibrar-se, e, por isso, é comum expressar-se como umidade relativa de equilíbrio (%) ($a_w = URE/100$) (ORDÓÑES, 2005).

O efeito da a_w na Tg pode ser predito através do gráfico de Tg contra a_w e geralmente se usa a aproximação por regressão linear embora a verdadeira relação seja sigmoideal (ROOS, 1995). A linearidade se aplica a valores de a_w entre 0,1 e 0,8 (ROOS, 1994). Portanto a água age como um plastificante de materiais amorfos, e o seu conteúdo define a localização da Tg (ROOS, 1995).

Além da água o plastificante de grande consumo é o sorbitol, ele é originário da transformação de cetonas ou aldeído em álcool, ou seja, a passagem de estruturas cíclicas em lineares, dando maior estabilidade química e maior afinidade por água e acabam sendo classificados como umectante. A dissolução do sorbitol confere corpo e sensação refrescante, devido ao calor de dissolução ser negativo (-26,6 cal/g) (FOOD INGREDIENTS, 2008).

O sorbitol, também referido como D-Sorbitol ou D-Glucitol, apresenta fórmula molecular $C_6H_{14}O_6$, conforme Figura 11, peso molecular de 182 g.mol^{-1} , ponto de fusão entre 90 a 96°C e valor calórico de $2,4 \text{ Kcal.g}^{-1}$. É uma substância amplamente encontrada na natureza, em espécies vegetais, principalmente em frutas como pêra, maçã, pêssegos e ameixas. Trata-se de uma substância não cariogênica, com poder

edulcorante de 50 a 60% em relação à sacarose, isenta de odor e de sabor residual (FREITAS, 1990, BUDAVARI et al.,1996).

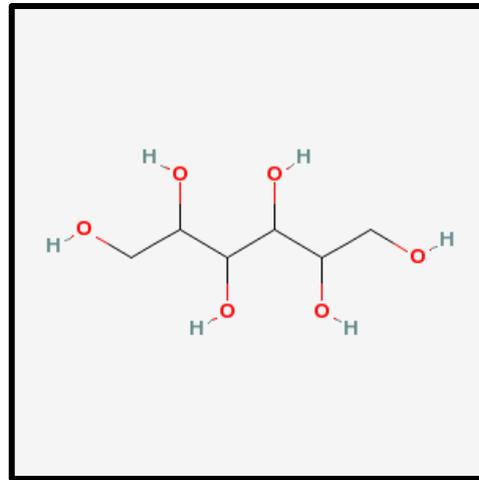


Figura 11- Estrutura química do sorbitol.
Fonte: HARTEL, 1992.

O sorbitol é estável em presença de ácido, base e calor, com estabilidade superior ao açúcar; sendo que a sua cristalização ocorre em temperaturas menores de 21°C. Doses diárias acima de 20 a 30 g de sorbitol causam efeito diurético, doses entre 30 a 70g, causam efeito laxativo (FOOD INGREDIENTS, 2008; HARTEL, 1992).

3. 3 Viscosidade e Reologia

A viscosidade é a propriedade de escoamento de um fluido, ou seja, o atrito das camadas internas do fluido que impõe resistência a fluir (FELLOWS, 2007).

A reologia é o estudo do escoamento e deformação do polímero, ou seja, é o estudo do comportamento da fluidez. Os componentes dos fluidos podem apresentar diferentes formas geométricas, características diversas de ligação molecular, tamanhos moleculares variados, que lhe conferem comportamentos distintos (FELLOWS, 2007).

Os polímeros em solução que possuem uma única viscosidade a uma dada temperatura, independente da força de cisalhamento são denominados de fluidos newtonianos. Os fluidos que modificam a sua viscosidade a uma dada temperatura,

de acordo com a força de cisalhamento são denominados de fluidos não newtonianos (RIELLY, 1997).

Os fluidos não newtonianos podem ser classificados nas seguintes formas (FELLOWS, 2007):

- a) *Fluido pseudoplástico*: a viscosidade decresce com o aumento da taxa de cisalhamento.
- b) *Fluido dilatante*: a viscosidade aumenta com a taxa de cisalhamento.
- c) *Fluido plástico de Bingham ou Casson*: não existe fluxo até que a tensão de cisalhamento necessária seja atingida, sendo linear para o tipo Bingham ou não linear para o tipo Casson.
- d) *Fluido tixotrópico*: a estrutura quebra-se e a viscosidade diminui com uma tensão de cisalhamento contínua.
- e) *Fluido reopéctico*: a estrutura se fortalece e a viscosidade aumenta com uma tensão de cisalhamento contínua. Os fluidos apresentam comportamento oposto ao fluido tixotrópico sendo denominado de reopéctico.
- f) *Fluido viscoelástico*: apresenta propriedades viscosas e elásticas ao mesmo tempo quando sob tensão de cisalhamento. Quando a tensão de cisalhamento é removida, o material nunca retorna integralmente à forma original, e ocorre uma deformação permanente.

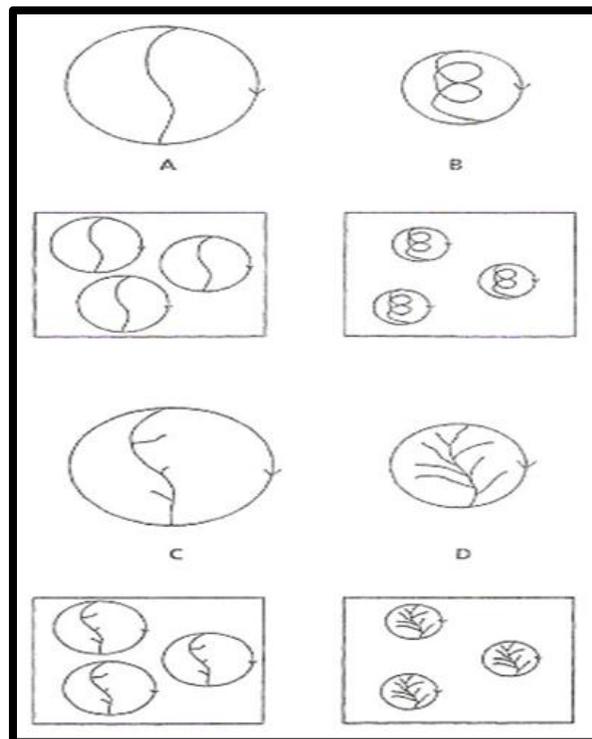
Todos os polímeros formam soluções viscosas por serem grandes moléculas. A viscosidade de uma solução de polímeros depende da forma e do tamanho de sua molécula e da conformação que adota em solução; já a forma dos polímeros de polissacarídeos está relacionada com a força de estabelecimento das ligações glicosídicas que unem suas subunidades, de tal modo que as suas uniões são poucas rígidas, a flexibilidade da molécula é maior e, conseqüentemente, as moléculas podem adotar conformações diversas (ORDÓÑEZ, 2005).

A forma do polímero também é influenciada pelas cargas superficiais e pelas reações de atração e repulsão que podem surgir; assim, os polissacarídeos lineares costumam ter somente um tipo de carga iônica, sempre negativa, resultante da ionização do grupo carboxila; é ela que estabelece forças de repulsão, obrigando a molécula a adotar essa configuração linear (FENNEMA, 2000).

Quando estão em solução, os polímeros giram livremente, ocupando um espaço que é conhecido com o nome de volume efetivo. Se o polímero é linear ao gi-

rar, por razões do tipo estérico, as moléculas ocupam mais espaço e, por isso, chocam-se umas com as outras, produzindo fricção que aumenta a viscosidade e o consumo de energia (ORDÓÑEZ, 2005).

Em igualdade de peso molecular, quando o polímero está pregueado ou ramificado, o volume efetivo diminui, portanto em solução, ocupa menos espaço, sendo mais difícil que as moléculas se encontrem e se chocarem umas com as outras, de modo que a viscosidade é menor, conforme Figura 12. Em igual concentração, os polímeros lineares formam soluções mais viscosas do que as preparadas com os polímeros ramificados ou pregueados. Por essa razão, do ponto de vista tecnológico, os polissacarídeos lineares são mais úteis que os ramificados para elaborar soluções viscosas ou géis (FENNEMA, 2000).



**Figura 12- Volumes efetivos dos diferentes polímeros para uma mesma massa molecular: linear (A), pregueado (B), ramificado (C) e altamente ramificado (D).
Fonte: ORDÓÑEZ, 2000.**

Qualquer fator que leve uma molécula linear a adotar, em solução, uma forma mais estirada provocara aumento da viscosidade, ao contrário, se provocar o aparecimento de formas menos estendidas (helicoidais), diminuirá a viscosidade da solu-

ção. Isso significa que os componentes da fórmula dos polímeros podem influir de forma positiva ou negativa na viscosidade de soluções. Assim, os outros componentes podem competir pela água, deixando menor quantidade disponível para os polímeros, com isso, estabelecem pontes de hidrogênio consigo mesmos ou com outras moléculas, surgindo estruturas de hélice ou dupla hélice que diminuem a viscosidade e favorecem o aparecimento de géis. Os sais também competem pela água de igual forma, mas, ao mesmo tempo, agem como contra-íons para os polímeros, diminuindo assim os efeitos repulsivos e favorecendo o aparecimento de estruturas helicoidais e inclusive a precipitação do polímero (ORDÓÑEZ, 2005).

3. 4 Comportamento térmico

O conhecimento das características físico-químicas inerentes de um polímero é fundamental para a compreensão de seu desempenho termomecânico. Normalmente, o polímero é processado em temperaturas altas quando apresenta o comportamento de um fluido viscoso e é utilizado em aplicações práticas com característica flexível ou rígida (CANEVAROLO, 2002).

A mobilidade de uma cadeia polimérica determina as características físicas do polímero. A mobilidade é função da agitação dos átomos nas moléculas, sendo esta diretamente proporcional a temperatura (CALLISTER, 2007).

Em polímeros com alguma regularidade estrutural, existe a possibilidade de organização espacial formando-se regiões cristalinas. Esse processo de formação de cristais ou cristalização ocorre em duas etapas: primeiro tem-se a nucleação ou formação dos embriões. Estes são os primeiros núcleos de onde crescerá todo o cristal. Segundo, a partir dos núcleos dá-se o crescimento desses embriões, com a formação do cristal ou região cristalina. Como as cadeias poliméricas são grandes moléculas que dependem de forças secundárias fracas para o arranjo espacial de forma ordenada, para que ocorra a cristalização é necessário reduzir a temperatura abaixo da temperatura de fusão do polímero (super-resfriamento), normalmente muito mais que no caso de moléculas de baixa massa molecular. A presença de agentes nucleantes tende a alterar as características de cristalização do polímero, normalmente reduzindo o super-resfriamento (VAN VLACK, 1996).

A nucleação espontânea ocorre quando a variação da energia livre for menor que zero ($\Delta G < 0$), ou seja, no caso de formação de um cristal tem-se:

$$\Delta G = G_{CRISTAL} - G_{FUNDIDO} = \Delta H - T\Delta S < 0 \quad (2)$$

A variação da energia livre total do sistema para a formação de núcleos é:

$$\Delta G = \Delta G_V + \Delta G_S + \Delta G_D, \text{ onde} \quad (3)$$

$\Delta G_V = \Delta G$ para a formação do volume cristalino;

$\Delta G_S = \Delta G$ para a criação da superfície de contato cristal/fundido;

$\Delta G_D = \Delta G$ para a deformação elástica das moléculas (\approx Zero).

Assumindo-se que o volume ocupado pelo núcleo é esférico, temos, por considerações geométricas, que:

$$\Delta G = \frac{4}{3} \pi \cdot r^3 \cdot \Delta g_V + 4 \pi \cdot r^2 \cdot \gamma \quad (4)$$

Onde: $r =$ raio do núcleo;

$\Delta g_V = \Delta G/V < \text{Zero}$;

$\gamma =$ energia livre entre superfície e a área.

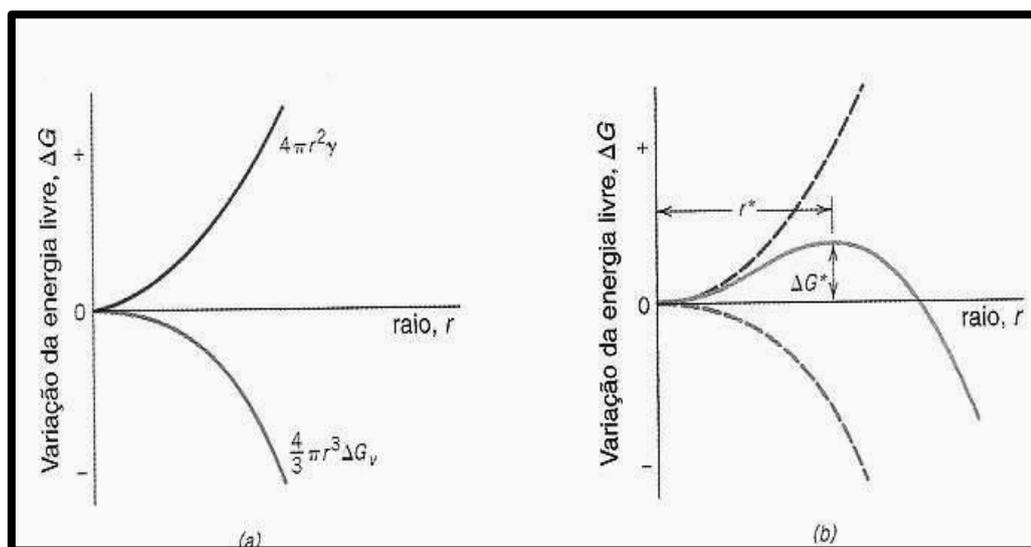


Figura 13- Variação da energia livre e o raio do núcleo de cristal.

Fonte: VAN VLACK, 1996.

Ao avaliar-se a Figura 13, verifica-se que a variação da energia livre com relação ao raio do núcleo é uma equação do terceiro grau em r (raio). Esta é inicialmente positiva, passa por um máximo e depois reduz continuamente, tornando-se negativa. Para que haja estabilidade e crescimento do núcleo, é necessário que no instante da nucleação um número suficiente de cadeias próximas se organize de forma regular, gerando um embrião. Isso é representado por um raio mínimo r^* (raio crítico), onde os valores abaixo deste ($r_{SC} < r^*$, chamado de raio subcrítico) geram energias livres positivas, que na tentativa de redução diminuem o raio do embrião, provocando seu desaparecimento. Alguns poucos que aparecem com o raio acima do valor crítico r^* podem reduzir a energia livre, aumentando seu raio levando ao crescimento. Núcleos com raios acima de r_{SC} são estáveis e crescem, gerando cristais. Isso indica que é necessário um número (volume) mínimo crítico de cadeias para que o embrião sobreviva e transforme-se em núcleo e cresça (VAN VLACK, 1996).

Considerando o núcleo como esférico, o balanço de energia, demonstra que o núcleo será estável se seu raio, r , for maior que o valor crítico, r_C . A força motriz para a solidificação aumenta com a diminuição da temperatura, e a velocidade da nucleação aumenta bruscamente. Esse aumento não pode continuar indefinidamente. O agrupamento dos átomos para formar o núcleo é um processo de difusão em escala local. Assim, a velocidade dessa etapa diminuirá com a diminuição da temperatura. A diminuição da velocidade tem natureza exponencial e é outro exemplo de comportamento de Arrhenius (LEVINE, 2002).

De maneira simplificada (Figura 14), é comum classificar, com relação à temperatura, em três estados físico mecânico que um polímero semicristalino pode apresentar (CANEVAROLO, 2002):

a) *Vítreo*; acontece em temperaturas abaixo da T_g . Nesse baixo nível energético, as cadeias poliméricas não têm energia suficiente para apresentar mobilidade, respondendo preferencialmente de forma elástica as solicitações. O componente viscoso (deformação plástica) existe, mas a sua contribuição é minoritária. O polímero é rígido e frágil.

b) *Borrachoso*; acontece em temperaturas entre T_g e T_m . Nessa faixa de temperatura, o nível energético é suficiente para dar mobilidade somente à fase amorfa, mantendo a fase cristalina rígida. A flexibilidade da massa polimérica é fun-

ção da mobilidade gerada pela fase amorfa, restrita pela rigidez da fase cristalina. Quanto maior a fração volumétrica cristalina (porcentagem de cristalinidade), maior será a contribuição elástica. O polímero apresenta um comportamento semelhante à borracha vulcanizada.

c) *Viscoso*; acontece em temperatura acima de T_m . Sendo caracterizado por apresentar todas as cadeias poliméricas altamente móveis com uma forte contribuição da resposta plástica a deformação. Da mesma forma que anteriormente, a contribuição elástica esta presente, mas é minoritária. É neste estado que os polímeros são processados, pois apresentam a máxima capacidade de mudança de conformação.

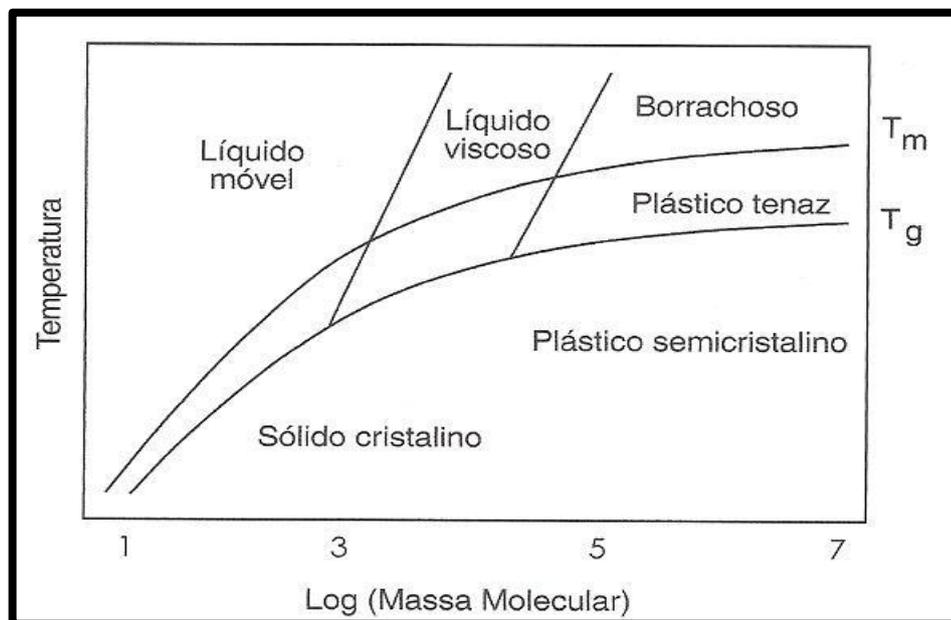


Figura 14- O estado físico-mecânico dos polímeros semicristalino e a temperatura.
Fonte: CANEVAROLO, 2002.

As temperaturas de transição que são características em polímeros são:

a) *Temperatura de transição vítrea (T_g)*

A temperatura de transição vítrea (T_g) pode ser compreendida como sendo a temperatura na qual se tem o início de movimentos moleculares coordenados de longa distância de segmentos contendo em torno de 50 átomos. Tal transição envolve energias térmicas comparáveis às energias necessárias para o rompimento de ligações intermoleculares fracas em polímeros termoplásticos. Em temperaturas

acima da transição vítrea, cadeias apresentam mobilidade e liberdade suficientes para grandes deslocamentos (ORÉFICE, 2006).

Estado vítreo é operacionalmente definido como o estado amorfo comum ou estado metaestável não cristalino de um sólido (GOFF, 1992). De fato, o material vítreo é, na realidade, um líquido super-resfriado de alta viscosidade (acima de 10^9 a 10^{14} Pa.s) que existe em um estado metaestável, sendo capaz de suportar seu próprio peso em oposição a deformação, devido a força da gravidade (LEVINE, 1992). Termodinamicamente, a transição vítrea em materiais amorfos, pode ser definida como uma pseudotransição de fase de segunda ordem, pois apresenta características típicas desse tipo de transição, como mudança na tangente de expansão do volume (a primeira derivada da energia livre), a descontinuidade do coeficiente de expansão térmica e a descontinuidade do calor específico (segunda derivada da energia livre). A T_g não pode ser classificada como uma transição termodinâmica verdadeira por ser afetada pela cinética de formação da forma vítrea, com as velocidades de aquecimento ou resfriamento (ROOS, 1995).

A grande importância da transição vítrea reside no fato de que marca uma mudança abrupta no comportamento físico e químico dos polímeros e, portanto, em sua estabilidade. Em temperaturas abaixo da T_g , a viscosidade dos materiais vítreos é muito elevada e constante (Figura 15), nessas condições, a mobilidade molecular e o volume livre estão bem restritos, e, por isso, a velocidade das reações e a cristalização, principalmente da água contida na solução polimérica, reduzem-se consideravelmente. Ao contrário, quando a temperatura supera o valor da T_g a viscosidade diminui de forma significativa, facilitando a mobilidade molecular. Essa maior capacidade de difusão molecular favorece os fenômenos de recristalização e o desenvolvimento de diversas reações químicas. De tudo isso, deduz-se que as mudanças ou propriedades físicas dos polímeros, que em sua maioria, dependem da difusão molecular, assim como todas as reações químicas que dependem mais da difusão que da reatividade química, serão controladas pela T_g (FENNEMA, 2000).

A mobilidade molecular é dependente da energia cinética da solução polimérica, como normalmente a redução da energia na secagem do material é rápida (resfriamento rápido), a viscosidade da solução aumenta consideravelmente e impede a formação de cristais, passando a crescer as regiões amorfas, sólidos não cristalinos, que são formadas por pequenos "cristais amorfos" (LEVINE, 1992).

A temperatura de transição vítrea (T_g) não é um ponto nitidamente localizado, mas define o centro de uma região em torno de 20°C ou superior, na qual a transformação física ocorre (WHITE; CAKEBREAD, 1996).

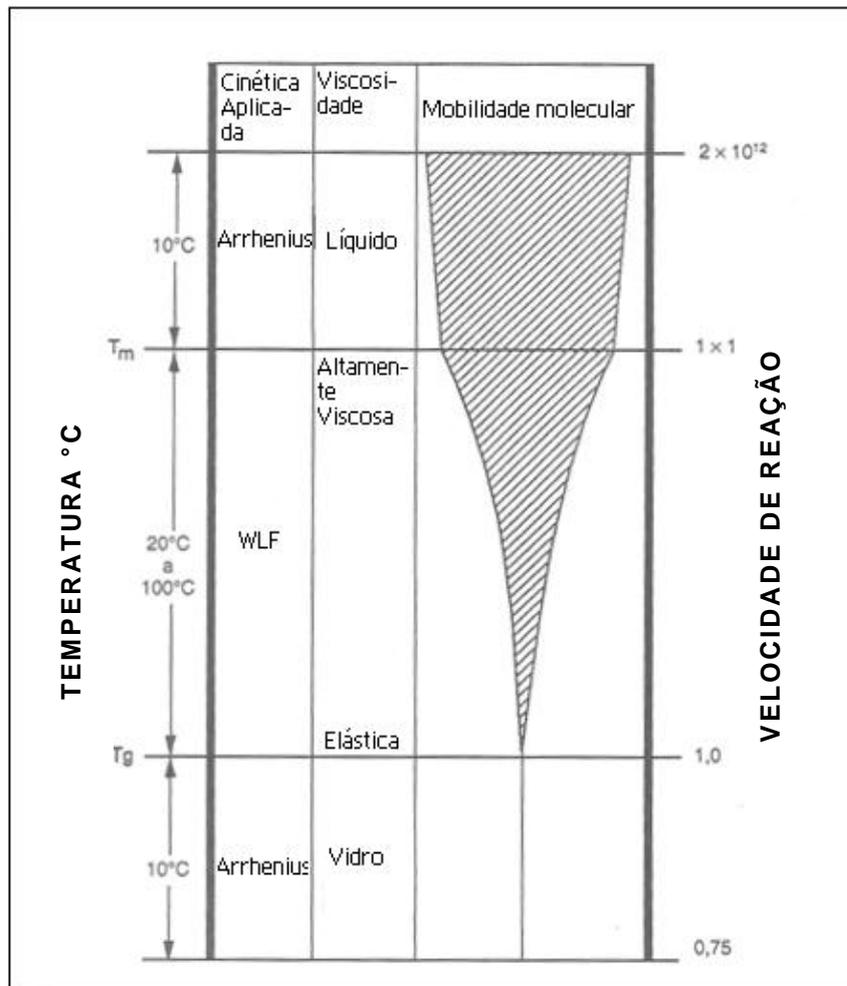


Figura 15- Mobilidade molecular de polímeros e a relação com a temperatura (T_g e T_m), cinética e viscosidade.

Fonte: ORDÓÑES, 2005.

b) Temperatura de fusão cristalina (T_m)

Esta temperatura é o valor médio da faixa de temperatura em que durante o aquecimento, desaparecem as regiões cristalinas com a fusão dos cristalitos. Neste ponto a energia do sistema atinge o nível necessário para vencer as forças intermoleculares secundárias entre as cadeias da fase cristalina, destruindo a estrutura regular de empacotamento, mudando do estado borrachoso para o estado viscoso

(fundido). Essa transição só ocorre na fase cristalina, portanto só tem sentido de ser aplicada a polímeros semicristalinos (CALLISTER, 2007). Para se determinar experimentalmente a temperatura T_m , é muito conveniente acompanhar-se a variação do volume específico, conforme Figura 16, pois o volume específico é uma propriedade que mede o volume total ocupado pelas cadeias poliméricas. Um aumento na temperatura ocasionara um aumento no volume devido à expansão térmica. Esse aumento é esperado que seja linear com a temperatura, a não ser que ocorra alguma modificação na mobilidade do sistema, o que implica um mecanismo de expansão diferente (CALLISTER, 2007)

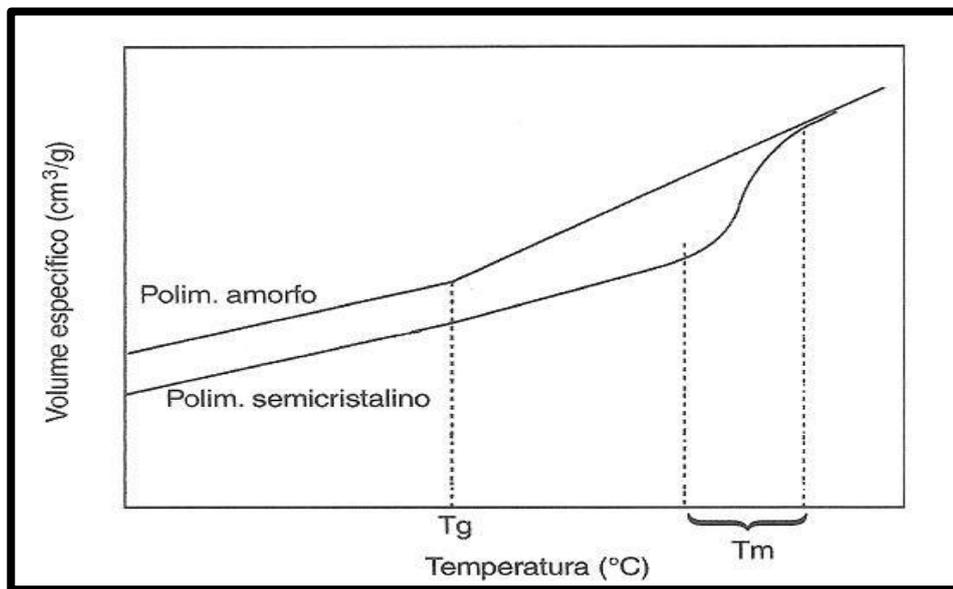


Figura 16- Gráfico esquemático do volume específico e a temperatura em polímero amorfo e semicristalino.

Fonte: CANEVAROLO, 2002.

Partindo-se de baixas temperaturas e aumentando a mesma a uma taxa constante, tem-se um aumento gradativo da mobilidade, refletindo-se em uma expansão térmica linear. Ao ultrapassar a T_g a mobilidade das cadeias aumenta, mantendo a expansão térmica linear, mas com uma taxa (inclinação da curva) maior. Aumentando-se ainda mais a temperatura, se estiverem presentes cristalitos na massa polimérica, isto é, como no caso de polímeros semicristalinos, a um dado momento será atingido um nível energético alto o suficiente para começar a fundir os cristais. A fusão de cada pequeno cristal provoca um pequeno aumento localizado e instantâneo de volume. Como existem cristais com diferentes tamanhos, existe uma faixa de temperatura (e não é um valor único, como no caso dos materiais puros de

baixa massa molecular) onde todos os cristais fundirão, provocando um aumento de volume total da amostra. Nessa faixa de temperatura, o volume específico aumenta rapidamente, definindo uma mudança termodinâmica de primeira ordem. Após a fusão de todos os cristais, o polímero estará no estado fundido e um aumento linear da temperatura aumentará gradativamente a mobilidade das cadeias, gerando uma expansão térmica linear com taxa maior, pois a mobilidade nesses níveis altos de temperatura é maior. Por fim, quanto maior a fração volumétrica cristalina presente no polímero, tanto mais sua curva se afasta do comportamento do polímero amorfo (JACKSON, 2004).

A porção de volume livre, definida como a parcela de espaço associada com um sistema que não é ocupada por cadeias de polímeros propriamente ditas, também oscila entre o estado vítreo e gomoso (LABUZA, 2004). O volume livre disponível em um sistema vítreo é estimado em valores entre 2 e 11% do volume total e acredita-se que esse valor aumenta substancialmente à temperatura de transição vítrea, devido a um aumento dramático no coeficiente de expansão térmica (FEERY, 1980). Esse aumento no volume livre deve permitir uma difusão mais rápida dos reagentes.

c) Temperatura de cristalização (T_c)

Durante o resfriamento de um polímero semicristalino a partir de seu estado fundido, isto é, de uma temperatura acima de T_m , ele atingirá uma temperatura baixa o suficiente para que um dado ponto dentro da massa polimérica fundida, de forma que as cadeias poliméricas se organizem espacialmente de forma regular. Essa ordenação espacial permite a formação de uma estrutura cristalina naquele ponto. Cadeias em outros pontos também estarão aptas para se ordenarem, formando novos cristais. Isto se reflete em toda massa polimérica, produzindo-se a cristalização da massa fundida.

A cristalização pode ocorrer de duas formas. Na forma isotérmica, quando a temperatura é rapidamente abaixada até um dado valor (T_c), estabilizada e mantida constante até que toda cristalização ocorra. Na forma dinâmica, quando a temperatura é reduzida continuamente (normalmente a uma taxa constante), e a cristalização ocorrerá dentro de uma faixa de temperatura. Neste último caso, normalmente define-se T_c como a temperatura onde se tem a máxima taxa de conversão da cris-

talização, ou seja, o pico na curva da variável que está se medindo (a temperatura do pico da curva exotérmica de cristalização, em um termograma de DSC).

A cristalização isotérmica é a mais estudada, mas em termos práticos, a mais importante é a dinâmica, que está mais próxima dos processos industriais de solidificação de uma massa polimérica fundida para a formação de um produto (JACKSON, 2004).

3. 5 Análises térmicas

As análises térmicas utilizadas são grupos de técnicas nas quais uma propriedade física ou química de uma substância, ou seu produto de reação, é monitorada em função do tempo e temperatura, enquanto a temperatura da amostra, sob uma atmosfera específica, é submetida a uma programação controlada.

As análises térmicas mais usadas para avaliação do comportamento dos materiais são:

- a) *Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)*: processos físicos e químicos envolvendo variação de energia.
- b) *Termogravimétrica (TG)*: são mudanças de massa devido à interação com a atmosfera, vaporização e decomposição.
- c) *Análise Termo-mecânica (TMA) e Análise Dinamico-Mecânica (ADM)*; são as mudanças nas dimensões, deformações, propriedades viscoelásticas e transições.

Dentre as técnicas termoanalíticas mais utilizadas encontram-se a DSC a qual o que se acompanha é a variação na propriedade física da amostra, em relação a um material que não apresenta variação de absorção ou liberação de calor (termicamente inerte), a referência. Em um experimento de DSC, mede-se a variação de entalpia que ocorre entre a amostra e a referência durante o processo de aquecimento/resfriamento. Diferentes arranjos de construção utilizam o mesmo nome para o equipamento. Atualmente tem se definido: DSC de compensação de potência: o arranjo no qual a amostra e a referência são aquecidas individualmente em compartimentos separados. Isto torna possível manter ambas em condições rigorosamente isotérmicas (LEMOS, 2003).

Em amostras de polímeros, dentre as inúmeras aplicações existentes para esta técnica (DSC) podem ser destacadas as seguintes: verificar ou acompanhar reações de decomposição, diagramas de fase, cinética de reação, reações de desidratação, calor de adsorção, calor de reação de polimerização, calor de cristalização, fusão, sublimação, determinação de pureza, estabilidade térmica, resistência a oxidação, determinação de transição vítrea, determinação de calor específico, determinação do grau de cristalinidade e da cinética de cristalização (CHARSLEY; WARRINGTON, 1992).

Normalmente, o DSC de compensação de potência aplica a convenção termodinâmica, segundo a qual os eventos endotérmicos têm entalpia positiva, e os exotérmicos, entalpia negativa, conforme Figura 17.

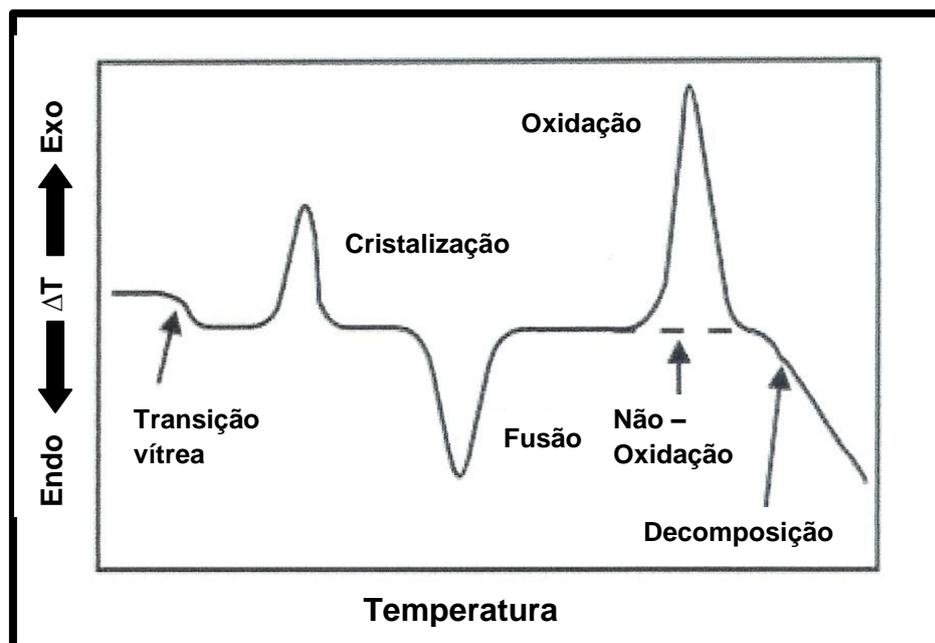


Figura 17- Curva esquemática de DSC para polímeros.
Fonte: LEMOS, 2003.

A outra análise térmica do material polimérico é a TGA, a qual é definida como sendo a técnica na qual a mudança da massa de uma substância é medida em função da temperatura com uma programação controlada. A ordenada é apresentada usualmente em percentual de massa, ao invés da massa total, proporcionando assim uma fácil comparação entre varias curvas em uma base normalizada. Ocasio-

nalmente o peso e a temperatura serão exibidos em função do tempo. Isto permite a verificação aproximada da taxa de aquecimento, mas é menos conveniente para propósitos de comparação com outras curvas. Estas curvas são também de interesse do estudo da cinética das reações, uma vez que elas apresentam a taxa efetiva da reação (CHARLES; WARRINGTON, 1992).

3. 6 Comportamento mecânico

As propriedades mecânicas dos polímeros são caracterizadas pelo modo com que esses materiais respondem às solicitações mecânicas aplicadas, podendo estas ser do tipo tensões ou deformações. As características mecânicas dos polímeros, em sua maioria, são altamente sensíveis à taxa de deformação, à temperatura e à natureza química do ambiente (a presença de água, oxigênio, solventes orgânicos, etc.). A forma de resposta depende da estrutura química, temperatura, tempo e do processamento do polímero (CALLISTER, 2007).

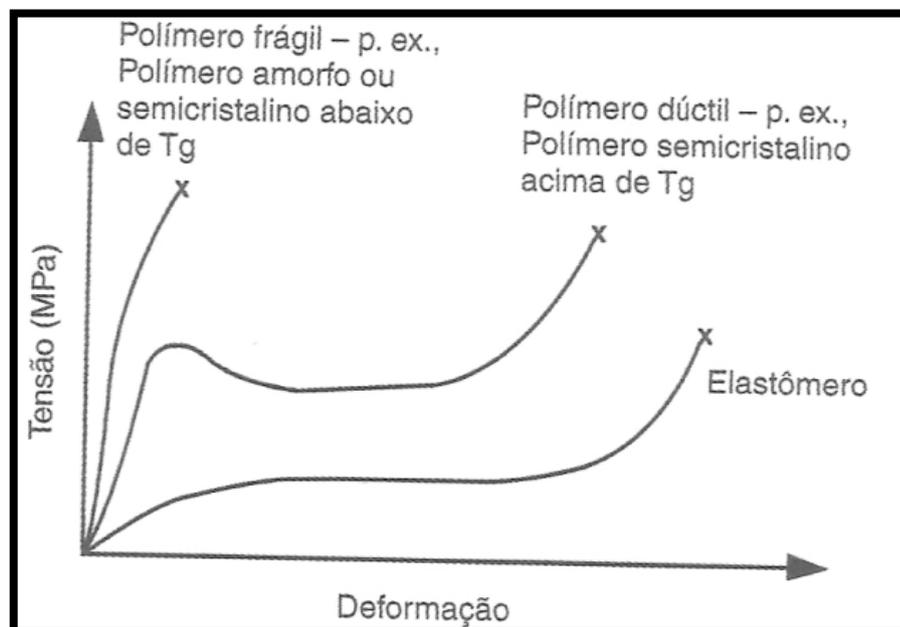


Figura 18- Gráficos típicos de tensão e deformação de polímeros frágeis, plásticos e altamente elásticos (elastômeros).

Fonte: CALLISTER, 2007.

Tipicamente, são encontrados três tipos diferentes de comportamento tensão-deformação para os materiais poliméricos, como está representada na Figura 18, a

primeira ilustração é a do comportamento tensão-deformação para um polímero frágil, mostrando que este fratura enquanto se deforma elasticamente. O comportamento de um material plástico, a segunda curva, é semelhante ao de muitos materiais metálicos; a deformação inicial é elástica, e esta é seguida pelo escoamento e por uma região de deformação plástica. Finalmente, a deformação exibida pela terceira ilustração é totalmente elástica; essa elasticidade típica da borracha (grandes deformações que podem ser recuperadas e que são produzidas sob baixos níveis de tensão) é exibida por uma classe de polímeros denominados de elastômeros (CALLISTER, 2007). As características mecânicas dos polímeros são muito sensíveis a mudança de temperatura quando se aproxima da temperatura ambiente. Observa-se que o aumento da temperatura produz: diminuição no módulo de elasticidade; redução no limite de resistência à tração e melhoria na ductilidade.

Em geral o aumento da temperatura ou a redução da taxa de deformação torna o material mais mole e mais dúctil. As deformações macroscópicas dos polímeros semicristalinos mostrados em uma curva de tensão-deformação em tração para um material que inicialmente, não estava deformado estão demonstradas na Figura 19 (ASKELAND, 1996).

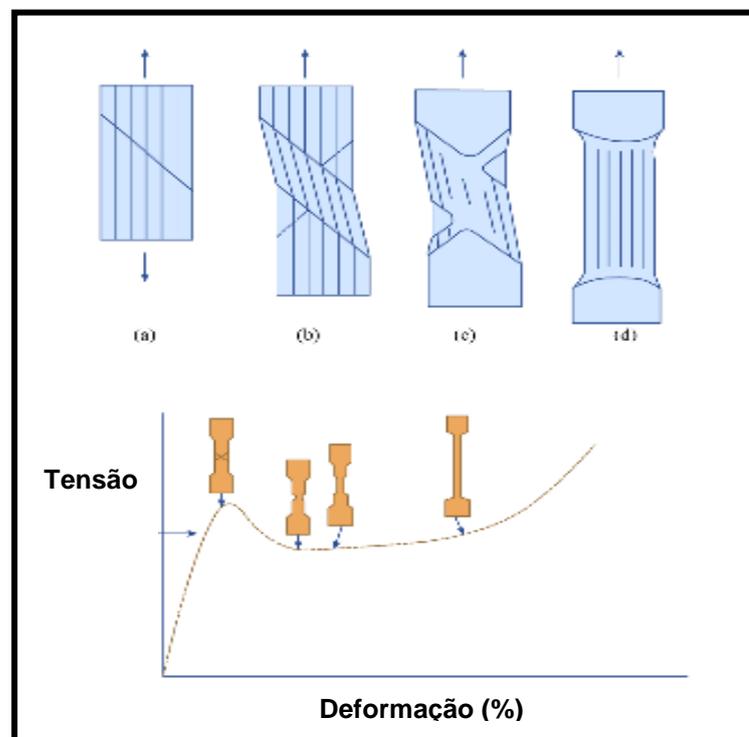


Figura 19- Curva de tensão e deformação e o efeito sobre o material.
Fonte: ASKELAND, 1996.

A avaliação das propriedades mecânicas pode ser realizada de forma estática ou dinâmica. Além disso, a caracterização do comportamento mecânico pode ser feita atingindo-se ou não a ruptura do material. Como os módulos elásticos, tensão e deformação no escoamento, tensão máxima, etc. são parâmetros caracterizados sem atingir a ruptura do polímero. Por outro lado, tensão e deformação na ruptura, resistência ao impacto, números de ciclos de vida sob fadiga, etc. são propriedades mecânicas determinadas no limite da resistência destrutiva do polímero (CANEVAROLO, 2002).

A estrutura molecular dos polímeros proporciona um comportamento viscoso, como os líquidos, superposto com um comportamento elástico, como os sólidos Hookeanos. Este fenômeno é denominado viscoelasticidade e ocorre em plásticos e para as fibras. Os elastômeros apresentam outro fenômeno único, ou seja, a elasticidade da borracha. Este tipo de elasticidade é muito particular, pois envolve grandes deformações (CANEVAROLO, 2002).

A fração elástica da deformação aparece devido a variações do ângulo e distância de ligação entre os átomos da cadeia polimérica, tanto na cadeia principal quanto de grupos laterais. A fração plástica aparece devido ao atrito e escoamento entre moléculas poliméricas. Isso faz com que o polímero demore um tempo finito para responder a solicitação, gerando uma defasagem entre a solicitação e a resposta (CALLISTER, 2007).

A deformação elástica é instantânea, o que significa que a deformação total ocorre no instante em que a tensão é aplicada ou liberada, isto é, a deformação independe do tempo. Adicionalmente com a liberação das tensões externas, a deformação é totalmente recuperada, a amostra assume as suas dimensões originais (ASKELAND, 1996).

No comportamento viscoso, a deformação não é instantânea; ou seja, em resposta à aplicação de uma tensão, a deformação é retardada, ou depende do tempo. Além disso, essa deformação não é reversível ou completamente recuperada após a tensão ter sido liberada (VAN VLACK, 1996).

Para o comportamento viscoelástico intermediário, a imposição de uma tensão, resulta em uma deformação elástica instantânea, que é seguida por uma deformação viscosa, dependente do tempo, que constitui uma forma de anelasticidade (CALLISTER, 2007).

Se para o caso de polímeros semicristalino os três estados são possíveis, isso não acontece para os polímeros amorfos, que apresentam apenas o estado vítreo e viscoso (VAN VLACK, 1996).

Um polímero amorfo pode se comportar como um vidro em temperaturas baixas e como um sólido com as características de uma borracha em temperaturas intermediária (acima da temperatura de transição vítrea) e como um líquido viscoso, conforme a temperatura é aumentada ainda mais (CALLISTER, 2007).

Para representar fisicamente o comportamento viscoelástico de um polímero foram desenvolvidos modelos que podem ser tratados matematicamente. A fração elástica da deformação é representada por uma mola, pois este dispositivo tem comportamento Hookeano, ou seja, a deformação sofrida é diretamente proporcional à tensão aplicada (no caso simplificado de uma mola, é comum se referenciar à força aplicada em vez de a tensão, isto é, $F=K x$, mas isto é simplesmente uma simplificação). O coeficiente de proporcionalidade é o módulo de elasticidade E ou módulo de Young (CANEVAROLO, 2002).

A fração plástica normalmente é representada por um amortecedor (pistão com fluido) que segue um comportamento Newtoniano, ou seja, a tensão (resposta) é diretamente proporcional à taxa (variação) da deformação (solicitação). O coeficiente de proporcionalidade é a viscosidade η . Matematicamente, as respostas desses elementos, quando submetidos à solicitação, são representadas pelas equações:

Comportamento Elástico- Mola ideal: $\sigma = E \epsilon$ (7)

Comportamento Plástico- Amortecedor (pistão com fluido): $\sigma = \eta d\epsilon / dt$ (8)

Onde $\sigma =$ Tensão

$\epsilon =$ Deformação

$E =$ módulo elástico da mola

$\eta =$ viscosidade do fluido dentro do pistão

$d\epsilon/dt =$ taxa ou velocidade de deformação do pistão.

O módulo E está relacionado com a energia necessária para deformar os ângulos e distância de ligações entre átomos da cadeia polimérica. Quanto mais rígida a cadeia polimérica, maior será o módulo E . A viscosidade η está relacionada com o

atrito entre as moléculas poliméricas gerada durante a deformação. Quanto maior a ocorrência de atrito, mais alto será o valor de η . O parâmetro $d\epsilon/dt$ indica a influência do tempo na resposta de um polímero a uma determinada solicitação (ASKELAND, 1996).

Como um fluido viscoelástico apresenta, por definição, as duas componentes da deformação, uma elástica e a outra plástica é realizada pelo modelo Maxwell-Voigt. O sistema faz uma aplicação dupla de componente elástica (mola) e viscosa (pistão ou amortecedor) conforme Figura 20.

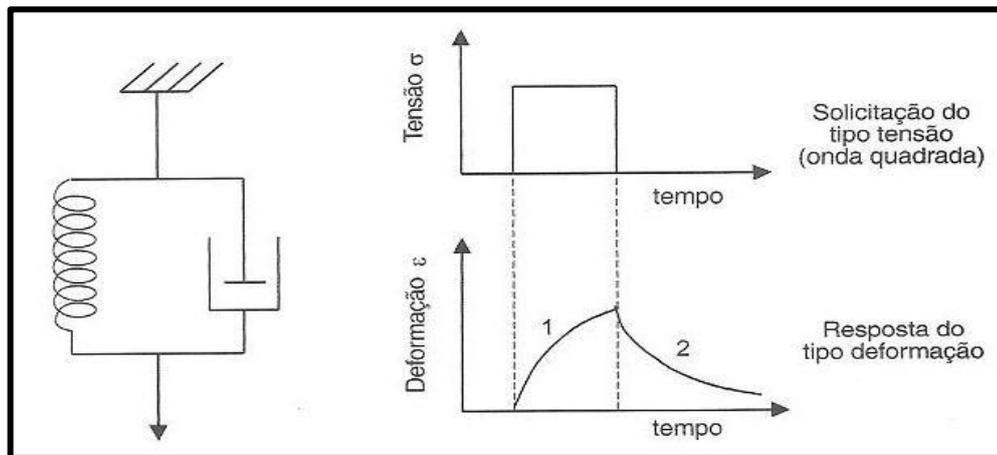


Figura 20- Esquema de deformação Maxwell-Voigt para fluido viscoelástico.
Fonte: CANEVAROLO, 2002.

Cada porção da curva-resposta é função de um elemento individual ou da ação conjunta de dois elementos. Nesse caso, a previsão está mais próxima do comportamento real, levando-se em conta a existência de resposta elástica instantânea e uma deformação plástica residual.

Os polímeros possuem extrema dependência de suas propriedades mecânicas com o tempo. Esta dependência pode ser observada sob varias maneiras:

Se uma amostra polimérica é submetida a um peso constante, seja sob tensão, compressão ou flexão, ela se deformara continuamente com o tempo. Esse fenômeno é denominado fluência (FERRY, 1980);

Se uma mostra polimérica é deformada rapidamente e mantida sob deformação constante, a tensão aplicada para manter esta deformação diminui com o tempo. Este fenômeno é conhecido como relaxação de tensão;

Se uma amostra polimérica é estirada sob tração a uma velocidade baixa, seu módulo será baixo; entretanto, se a velocidade de deformação aumentar, o módulo também aumentará.

No ensaio de fluência a amostra é submetida a uma tensão constante e a deformação é registrada com o tempo. Para relaxar a tensão aplicada, as moléculas, quando solicitadas, escoam umas sobre as outras devido à sua mobilidade natural, resultando em um aumento contínuo da deformação com o tempo. Para relaxar a tensão aplicada, as moléculas, quando solicitadas, escoam umas sobre as outras devido a sua mobilidade natural, resultando em um aumento contínuo da deformação com o tempo. Para a visualização do fenômeno de fluência em polímeros, é conveniente a utilização do modelo de Voigt. A equação que representa essa curva pode ser derivada partindo-se das equações características de cada elemento individualmente (FERRY, 1980):

$$\text{A tensão da mola é:} \quad \sigma = E \epsilon \quad (9)$$

$$\text{E a tensão no pistão é:} \quad \sigma = \eta \, d\epsilon / dt \quad (10)$$

Neste caso, sendo a associação dos elementos feita em paralelo, ambos, mola e pistão, ficam submetidos à mesma tensão σ ; então, igualando-se as duas equações acima e rearranjando, temos:

$$d\epsilon/dt - E/\eta \, \epsilon = 0$$

A solução para esta equação diferencial é:

$$\epsilon = [1 - \exp.(- E/\eta \, t)] \quad (11)$$

Portanto, a curva de fluência calculada a partir do modelo de Voigt mostra que existe uma relação exponencial entre a deformação ϵ e o tempo t . A relação inversa entre o módulo E e a viscosidade η é definida como o tempo de relaxação τ , ou seja, $\tau = \eta/E$. Este parâmetro quantifica a capacidade de relaxação da molécula polimérica, isto é, sua capacidade para aliviar a tensão quando solicitada (FERRY, 1980).

Outros parâmetros que influenciam no comportamento mecânico dos polímeros são os estruturais, pois afetam o desempenho sob solicitações mecânicas, tais como: cristalinidade, presença de grupos polares, massa molecular, copolimerização, ligações cruzadas, etc. podem alterar drasticamente o seu comportamento mecânico. Parâmetros externos, tais como presença de plastificante, elastômero, monômero residual, reforço com fibras, etc. também afetam o comportamento mecânico do composto (CANEVAROLO, 2002).

3. 7 Bioadesividade

O grande impulso para uso de polímeros bioadesivos foi o trabalho pioneiro de Nagai e seus colaboradores, nos finais da década de 70 e início da década de 80, ao constatarem que as aftas bucais, resultantes de úlceras cancerígenas, poderiam ser tratadas utilizando um antiinflamatório, a base de esteróide, aplicado localmente com o auxílio de um polímero bioadesivo (LEE; PARK; ROBINSON, 2000).

Polímeros bioadesivos são macromoléculas hidrofílicas que contém numerosos grupos funcionais, tais como os carboxílicos, hidroxílicos, amidas, aminas e outros grupamentos, capazes de estabelecer pontes de hidrogênio, descrever e compreender as forças responsáveis pela formação da ligação bioadesiva (DIAS; FIGUEIRAS, 2008).

A mucoadesividade que estamos buscando é na cavidade bucal, sendo que a mesma apresenta a saliva que é um fluido complexo que banha continuamente o local e consegue produzir um total de 0,6 a 1,2 litros por dia (TEN CATE, 1985). A composição química da saliva é basicamente de água e mucina (glicoproteína de alto peso molecular 2 a 14 10^6 Da) (MORTAZAVI, 1995). Esta camada de muco e constantemente renovada por meio das glândulas da mucosa e possuem uma espessura de 0,7 μ m (TEN CATE, 1985). Por meio de interações não covalentes, as moléculas formam uma matriz, resultando em um gel fraco e viscoelástico.

A mucoadesão ocorre do contato entre a superfície biológica e a superfície de um polímero hidrofílico, através da redução da energia livre entre as duas superfícies.

No desenvolvimento de sistemas bioadesivos, para que ocorra mucoadesão é necessário estabelecimento de ligações das moléculas do polímero à superfície da mucosa. Neste caso podem ser considerados dois tipos de ligações (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007):

a) Ligações químicas primárias fortes:

Basicamente são as covalentes, que consistem no compartilhamento de elétrons dos átomos para sua formação, sendo que a ligação covalente é a mais comum em polímeros e acaba determinando as forças intramoleculares. Ligações covalentes normalmente envolvem curtas distâncias (1,5 Å) e altas energias (410 kJ. mol⁻¹).

b) Ligações químicas secundárias fracas:

São iônicas, pontes de hidrogênio, van Der Waal e hidrofóbicas. Estas forças secundárias fracas são forças entre os segmentos de cadeias poliméricas, que aumentam com a presença de grupos polares e diminuem com o aumento da distância entre as moléculas.

As forças de ligações fracas diferentemente das ligações fortes, se encontram em uma distância próxima da faixa de 3 Å e uma energia de ligação de apenas 20 KJ.mol⁻¹, ou seja, o dobro da distância e um vigésimo do valor da força primária (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA; 2007).

As ligações químicas de caráter permanente apresentam alguns fatores limitantes a sua utilização (energia de ligação de 410 kJ.mol⁻¹), o que faz com que se tenha tido um maior interesse em sistemas mucoadesivos que estabeleçam ligações secundárias fraca (energia de ligação de 20 kJ.mol⁻¹). Estas ligações, apesar de individualmente apresentarem um caráter muito fraco, podem, no seu conjunto, conduzir a fortes adesões mediante o desenvolvimento de numerosos locais de interações (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007).

O comportamento destas ligações consideradas fracas em níveis de tamanho macroscópicos acaba sendo forte em dimensões nanométricas, isto ocorre porque nas dimensões nanométricas as forças naturais (gravitacional, atrito, etc.) não são predominantes, uma vez que nestas dimensões menores o que mais importa é a área de contato, pois quanto menor o tamanho da partícula, maior será a área de contato, a qual aumenta o número de pontos de contato e cresce a intensidade da adesão do material (DURAN, 2006).

3.7.1 Teorias da mucoadesão

Várias teorias tem sido propostas para o mecanismo da mucoadesão, sendo que para um mesmo sistema, uma ou mais teorias podem complementar-se no sentido de explicar o mecanismo de formação de ligações bioadesivas.

a) Teoria eletrônica

De acordo com esta teoria, o material adesivo e o material biológico alvo têm estruturas eletrônicas diferentes. Quando estas superfícies entram em contacto, forma-se uma dupla camada de carga elétrica na sua interface, esta por sua vez é responsável pela criação de forças atrativas e conseqüentemente o desenvolvimento

da adesão (DERJAGUIN et al., 1997). Quando estes dois materiais são colocados em contato ocorre transferência de elétrons na tentativa de equilibrar no nível de Fermi, causando a formação de uma dupla camada de carga elétrica na interface entre o bioadesivo e o material biológico (SMART, 2005). No nível Fermi os elétrons ocupam os estados de menor energia permitidos no cristal polimérico de modo a preencher, um a um, todos estados até certo nível de energia (E_f).

b) Teoria da adsorção

Segundo a teoria da adsorção, o polímero bioadesivo adere à membrana mucosa, após um contato inicial das duas superfícies, por ação de forças secundárias fracas, tais como interação de Van Der Waals, hidrofóbicas ou ligações de pontes de hidrogênio (LEE; PARK; ROBINSON, 2000). Apesar destas forças individualmente apresentarem um caráter fraco, um determinado número de interações conjuntas poderá num todo produzir uma intensa força adesiva (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2007).

c) Teoria da molhabilidade

A teoria da molhabilidade aplica-se majoritariamente a sistemas bioadesivos líquidos analisando as tensões interfaciais de forma a avaliar a capacidade da pasta ou líquido se propagarem ao longo da superfície biológica.

Nesta teoria é alvo especial atenção, o estudo da energia superficial do polímero e do tecido de forma a prever o desempenho mucoadesivo. Utilizando esta teoria é possível calcular os coeficientes de expansão para vários polímeros sobre o tecido biológico e prever a intensidade da ligação bioadesiva (KAELBLE; MOACANIAN, 1977; LEHR; BODDÉ; JUNJINGER, 1993).

d) Teoria da difusão

Esta teoria sugere que a formação de ligações bioadesivas não permanentes se deve a interpenetração e conseqüente enrolamento entre as cadeias do polímero bioadesivo e as cadeias poliméricas do muco conforme a ilustração da Figura 21.

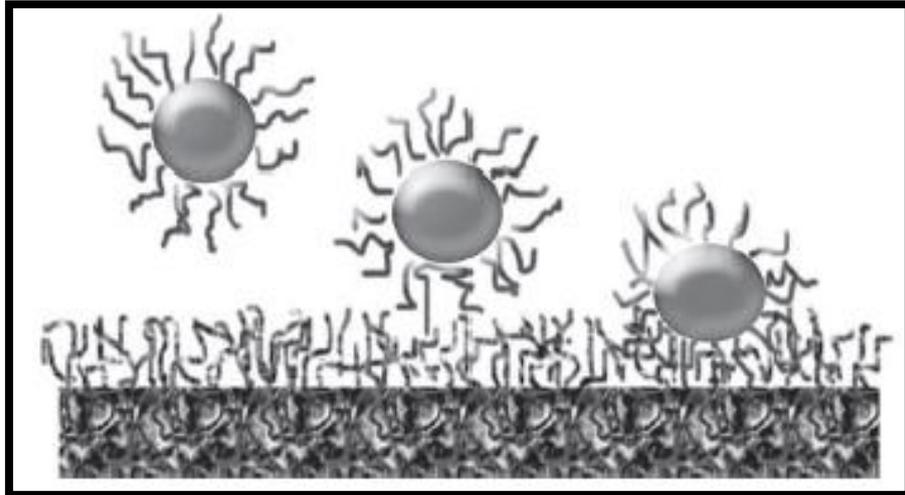


Figura 21- Ligação bioadesiva entre o polímero e a rede glicoprotéica do muco.
Fonte: CHICKERING; MATHIOWITZ, 1999.

Este processo é conduzido por gradientes de concentração e é afetado pelo tamanho das cadeias do polímero e a sua mobilidade. A profundidade da interpenetração depende do coeficiente de difusão do polímero e do tempo de contato. (AHUJA; KHAR; ALI, 1997).

Para que a difusão ocorra é importante que haja uma boa solubilidade de um dos componentes no outro. O bioadesivo e o muco devem também apresentar uma estrutura química similar, pois quanto maior a similaridade estrutural, mais forte será a ligação mucoadesiva a ser estabelecida (KINLOCH, 1980).

A interdifusão das cadeias do polímero e do muco através da interface depende também da concentração, do comprimento da cadeia, da mobilidade do polímero e do tempo e pressão de contato (SMART, 2005).

Ainda não foi exatamente definido qual o grau de interpenetração necessário para produzir uma ligação bioadesiva efetiva, mas acredita-se que o valor esteja compreendido entre 0,2-0,5 μm , sendo possível estimar a profundidade de penetração (L) através da equação:

$$L = (t D_b)^{1/2} \quad (12)$$

Na equação (12), o t representa o tempo de contato e D_b o coeficiente de difusão do material bioadesivo na camada de muco.

A teoria de difusão sugere que a força de ligação para um determinado polímero é alcançada quando a profundidade da penetração é igual a distancia entre o final de ambas as cadeias poliméricas (muco e polímero bioadesivo). Para que a difusão ocorra é importante que haja uma boa solubilidade de um dos componentes

no outro. O bioadesivo e o muco devem também apresentar uma estrutura química similar, pois quanto maior a similaridade estrutural entre o bioadesivo e o substrato biológico mais forte será a ligação mucoadesiva estabelecida (KINLOCH, 1980).

e) Teoria da fratura

Esta teoria difere um pouco das anteriores, uma vez que se refere à força necessária para promover o destacamento das duas superfícies envolvidas por forças bioadesivas. É uma teoria apropriada para calcular forças de fratura de ligações adesivas envolvendo materiais bioadesivos rígidos ou semi-rígidos, nos quais as cadeias poliméricas não penetrem na camada de muco (SMART, 2005).

Assume-se que a fratura ocorre na interface entre o polímero e a camada de muco e que a força de fratura é igual à força de mucoadesão (SMART, 2005).

A força de fratura pode ser calculada pela expressão:

$$G = \sqrt{\frac{E\varepsilon}{L}} \quad (13)$$

Na equação (13), E representa o módulo de Young para elasticidade; ε representa a energia de fratura e L é a força crítica de fratura, quando as duas superfícies estão separadas.

A energia de fratura pode ser determinada pela soma entre o trabalho de adesão reversível (energia requerida para produzir uma nova fratura superficial) e o trabalho de adesão irreversível (trabalho de deformação plástica no início do crescimento da fenda).

Para determinar as propriedades de fratura numa união adesiva assume-se a ocorrência de uma falha na interface bioadesiva. No entanto, a fratura raramente ocorre na interface, mas sim nas proximidades da mesma.

A principal limitação desta teoria é a de apenas ter em conta a análise da força adesiva requerida para a separação, não assumindo a existência de mecanismos tais como enrolamento, difusão e interpenetração das cadeias poliméricas. É uma teoria apropriada para calcular forças de fratura de ligações adesivas envolvendo materiais bioadesivos rígidos ou semi-rígidos, nos quais as cadeias poliméricas não penetram na camada de muco (CHICKERING; MATHIOWITZ, 1999).

Em 1988, Ponchel e colaboradores demonstraram que a bioadesão resultaria de um compromisso entre teoria química da interpenetração das cadeias poliméricas do muco.

3.7.2 Mecanismos de ação

Nos estudos de bioadesão são geralmente realizados em dois passos, que têm sido adaptados para descrever a interação entre os materiais mucoadesivos e a membrana mucosa, os quais são ilustrados na Figura 22.

Passo1- Estado de contato: caracteriza-se pelo estabelecimento de um contato íntimo que ocorre entre o polímero bioadesivo e a membrana mucosa.

Passo2- Estado de consolidação: interações físico-químicas que ocorrem para consolidar e fortalecer a ligação bioadesiva, conduzindo a uma adesão prolongada.

Para que estes dois passos ocorram é necessária uma previa hidratação do polímero bioadesivo, de forma que ocorra a sua intumescência ou swelling. Esta hidratação constitui o passo inicial para que se desenvolva o mecanismo de desenrolamento e interpenetração das cadeias poliméricas na rede glicoprotéica que constitui o muco existente na superfície da mucosa.

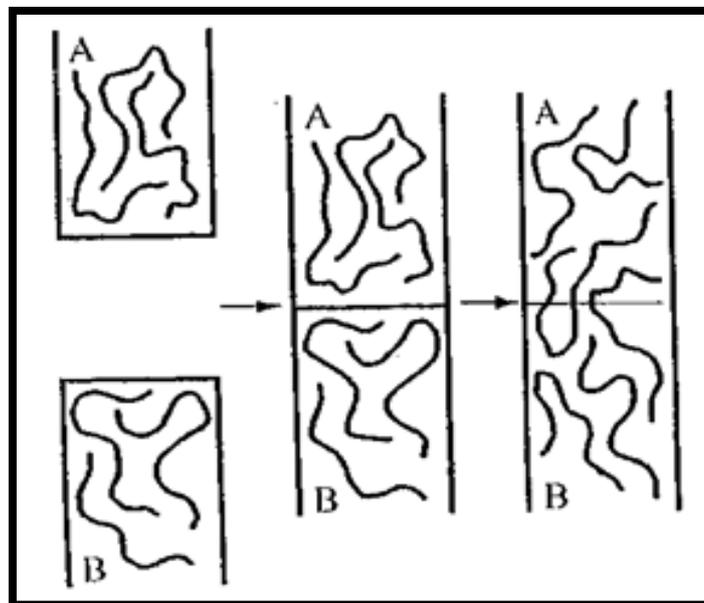


Figura 22- Representação esquemática de duas fases da mucoadesão, adesivo (A) e muco (B), aderência devido adsorção.

Fonte: PEPPAS; MIKOS, 1990.

3.7.3 Mecanismo de consolidação

Há essencialmente duas teorias acerca do mecanismo de consolidação:

a) Teoria da interpenetração

Baseada na teoria de difusão descrita por Voyutskii (1963) para sistemas de polímeros compatíveis, as moléculas penetram e são estabelecidas ligações secundárias com as glicoproteínas da mucina, conforme Figura 23.

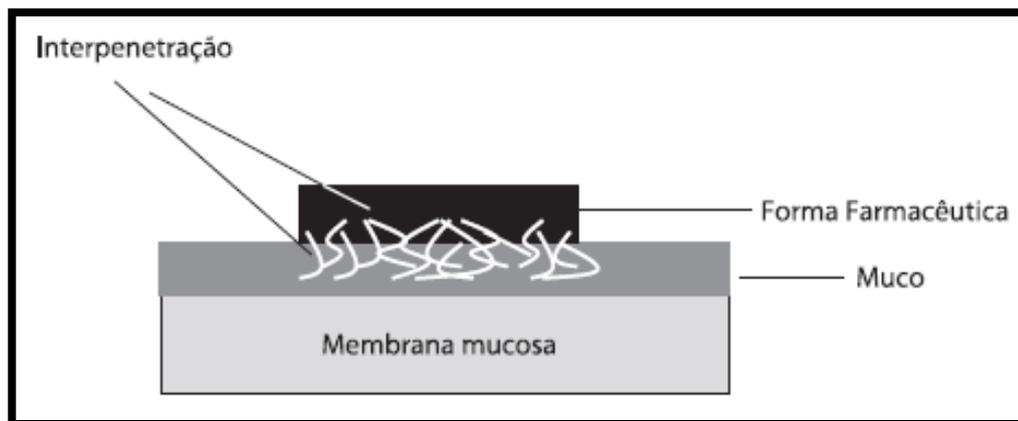


Figura 23- Teoria da interpenetração.
Fonte: SMART, 2003.

b) Teoria da desidratação

Quando um material com rápida capacidade de geleificação num ambiente aquoso é colocado em contato com outro gel, ocorre movimento da água entre ambos os materiais até ser atingido um equilíbrio, conforme Figura 24.

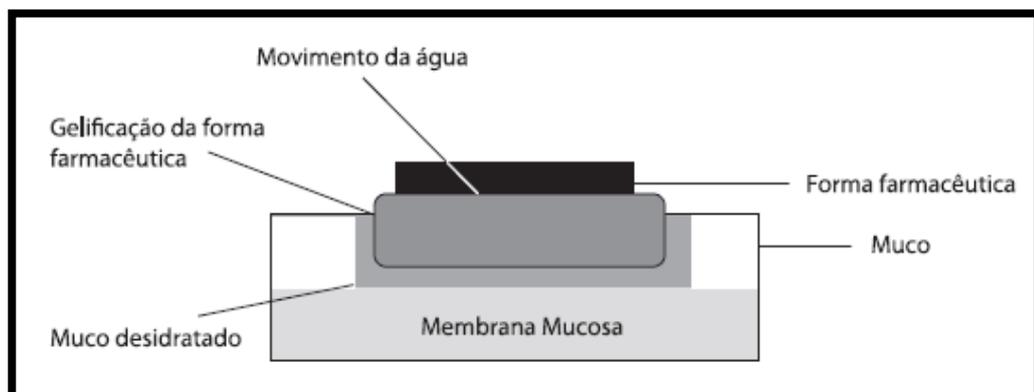


Figura 24- Teoria da desidratação.
Fonte: SMART, 2003.

Os polissacarídeos mucoadesivos possuem um grande número de grupamentos hidroxila, carboxila e outras capazes de formar pontes de hidrogênio permitindo a adesão (SMART, 1991; MORTAZAVI, 1995; LEHR et al., 1992).

Os fatores que influenciam o mecanismo de mucoadesão são os relacionados com próprio polímero e com o ambiente, variáveis fisiológicas, fatores termodinâmicos e fatores cinéticos (FIGUEIRAS, 2007).

Os fatores relacionados com o polímero são o peso molecular, concentração de polímero ativo, flexibilidade das cadeias poliméricas e conformação espacial.

Os fatores relacionados com o meio ambiente são o pH, força aplicada, tempo inicial de contato e grau de intumescência.

Os fatores relacionados às variáveis fisiológicas são o tempo de renovação da mucina, condições patológicas e as teorias elucidativas da mucoadesão,

Outros fatores favoráveis ao estabelecimento de muco adesão são: peso molecular da cadeia; a força de adesão cresce com o aumento do peso molecular da cadeia até um limite (entre 10^4 e $4 \cdot 10^6$ Da), que depende da natureza química e espacial da molécula do polímero; a presença de cargas aniônicas (embora existam polímeros catiônicos bioadesivos); a existência de propriedades de energia de superfície favoráveis a interpenetração do polímero no muco e vice versa; é uma flexibilidade suficiente na cadeia para permitir sua difusão na camada de muco (LEHR, 1992).

Embora ainda ocorra muita controvérsia sobre a efetividade ou não da adesão, diversas substâncias foram descritas como capazes de promover a adesão: derivados do ácido acrílico como o policarbophil e o polimetilmetacrilato, quitosana, lecitinas de plantas, carboximetilcelulose e outros derivados da celulose, gelatina, polietileno glicol, polivinilpirrolidona e gomas (MARTINI, 1995).

Um sistema ideal para administração bucal deve ser fácil de aplicar, resistir à ação da saliva, aos movimentos da língua e a deglutição (GURNY, 1984), Traduzindo em termos mecânicos, um produto designado para esta aplicação deve ser suficientemente hidrofílica para permitir a adesão e o íntimo contato com a mucosa oral, porém com uma hidratação limitada para manter a coesão do gel (BREMECKER, 1984). Este sistema deve possuir também, mecanismos para resistir a cargas de tração e cisalhamento evitando ou retardando sua eliminação do local de ação.

Dentre as mais variadas metodologias para avaliar as características adesivas de uma substância estão o teste de tração e o “peel teste”, cuja diferença básica

consiste que, no primeiro, a força que é igualmente distribuída por toda a área de adesão e no segundo, a força se concentra em uma linha na borda tracionada (PEPPAS, 1996).

3. 8 Absorção de fármacos pela mucosa bucal

A absorção de fármaco pela mucosa oral evita a exposição ao sistema gastrointestinal e também evita a primeira passagem ao nível hepático, com isto o fármaco atinge rapidamente a corrente sanguínea, sem sofrer metabolizações (SQUIER, 1996).

O epitélio bucal é um epitélio estratificado escamoso que funciona como uma barreira contra alterações endógenas e substâncias exógenas que atingem a cavidade oral. A maior diferença entre a mucosa da boca e a do trato gastrointestinal é organização do epitélio. Enquanto que no trato gastrointestinal se observa um epitélio simples, composto por uma única camada de células, o epitélio bucal é composto por, aproximadamente, 40 a 50 camadas de células basais mitoticamente ativas (HARRIS, 1992).

A espessura do epitélio bucal varia consideravelmente nos diferentes locais, no palato duro e mole a variação é de 500 a 800 μ m, enquanto que na língua, no fundo ventral da boca e na gengiva apresenta a espessura entre 100 e 200 μ m (SALAMAT, 2005).

A drenagem vascular na cavidade oral é realizada principalmente, através das veias lingual, facial e retromandibular, que abrem na veia jugular interna. Esse que é o circuito permite evitar o efeito da primeira passagem hepática, que em alguns casos limita a biodisponibilidade dos fármacos administrados. A mucosa bucal é relativamente permeável, no entanto apresenta igualmente uma função de barreira à permeabilidade, devido à presença de *MCG* (“*MEMBRANE- COATING GRANULES*”), que são pequenas organelas esféricas derivadas do complexo de Golgi, que contribuem para a formação de uma barreira à permeabilidade no epitélio da mucosa bucal, juntamente com a película da mucosa e a camada lipídica que constitui a cavidade oral. As potenciais barreiras a permeabilidade são a mucina, queratina,

lipídios intercelulares, espessura, membrana basal, renovação celular, drenagem sanguínea e atividade enzimática (VEILLARD, 1990).

A característica da molécula permeante deve ser avaliada quanto a sua massa molecular, solubilidade lipídica e seu grau de ionização (HARRIS, 1992).

O peso e o tamanho molecular influenciam o mecanismo de difusão do fármaco ao longo da camada epitelial. A velocidade de absorção é função do peso molecular, porém, a maioria dos fármacos apresenta massa molecular entre 100 e 1000, o que reduz a preocupação com relação à permeação (FLORENCE, 2003).

Para uma série de compostos de natureza ácida ou básica, a capacidade de permear a mucosa humana bucal é função da solubilidade lipídica, a qual é determinada através do coeficiente de partição óleo/água, quanto maior a solubilidade lipídica maior a sua permeabilidade. Foi considerado que um coeficiente de partição óleo/água no intervalo de 40 a 2000 (*log P* de 1,6 a 3,3) é ótimo para o emprego de fármacos via sublingual. Os fármacos com coeficiente de partição acima de 2000 são tão óleosolúveis que é difícil alcançar níveis suficientemente altos de fármacos nos fluidos aquosos salivares (FLORENCE, 2003). O ponto ótimo de máxima absorção de fármaco na cavidade bucal na forma ácida é *Log P₀* de 4,19 (não dissociado) para a base é *Log P₀* de 3,52 (dissociado) e 5,52 (não dissociado) (FLORENCE, 2003).

O grau de ionização da molécula permeante é função do seu *pK* e do *pH* da superfície mucosa. No caso de ácidos e bases fracas, apenas a forma não ionizada possui boa solubilidade lipídica, isto é, apresenta afinidade para a membrana da cavidade oral, sendo absorvida ao longo da mucosa bucal. Espécies ionizadas apresentam uma fraca solubilidade lipídica, verificando-se uma baixa afinidade para a membrana da mucosa bucal (RATHBONE, 1994).

A membrana das células epiteliais é essencialmente lipofílica enquanto que o espaço intercelular é relativamente hidrofílico. No entanto, muitos componentes lipofílicos são secretados pelos MCG no espaço intercelular. Os espaços intercelulares e o citoplasma são essencialmente hidrofílicos, pelo que compostos lipofílicos apresentam baixa solubilidade neste ambiente. Pelo contrário, a membrana celular é lipofílica e a penetração de compostos hidrofílicos dentro desta é baixa devido ao reduzido coeficiente de partição (RATHBONE, 1994).

A via paracelular é a escolha para compostos hidrofílicos devido à dificuldade que apresentam em permear a membrana lipofílica. Nestes casos, o espaço interce-

lular torna-se a via de transporte preferencial. As principais limitações desta via são: uma reduzida área e o caminho tortuoso do espaço intercelular (FIGUEIRAS, 2006).

O fluxo de fármaco (J_h) através desta via pode ser definido pela seguinte equação:

$$J_h = (D_h \epsilon / h_h) \cdot C_d \quad (14)$$

Onde, ϵ é a fração da área superficial da via paracelular; D_h é o coeficiente de difusão no espaço intercelular; h_h é a distância e C_d é a concentração de fármaco no compartimento doador (FIGUEIRAS, 2006).

A via utilizada pelos compostos lipofílicos, uma vez que ao apresentarem um elevado coeficiente de partição manifestam uma elevada permeabilidade ao longo da membrana celular epitelial. Neste caso, as moléculas de fármaco difundem-se pela membrana celular lipofílica, pelo citoplasma hidrofílico e pelo espaço intercelular (FIGUEIRAS, 2006).

A maior resistência que esta via apresenta é o movimento do fármaco através do citoplasma e do espaço intercelular, uma vez que o transporte do fármaco através da membrana celular é praticamente instantâneo. O fluxo do fármaco (J_L) através desta via pode ser definido pela seguinte equação:

$$J_L = [(1-\epsilon) D_h K_p / h_L] \cdot C_d \quad (15)$$

Onde, K_p é o coeficiente de partição entre a região lipofílica e a região hidrofílica e h_L é a distância percorrida pela molécula permeante (FIGUEIRAS, 2006).

As equações (14) e (15) indicam que quando o fármaco é transportado através da via paracelular, a permeabilidade do mesmo é independente do seu coeficiente de partição e o pH não influencia a velocidade de absorção. Por outro lado, se o fármaco for transportado através da via transcelular, a sua permeabilidade torna-se dependente do coeficiente de partição e, conseqüentemente, a velocidade de absorção vai ser dependente do pH (SENEL, 2001).

Do ponto de vista dinâmico, verifica-se que as moléculas de fármaco difundem-se através da via que lhes oferecer uma menor resistência. No entanto, o movimento das moléculas do fármaco pode envolver uma mistura das duas vias, isto é, poderão recorrer a uma via numa determinada região e a outra via numa outra região distinta (SENEL, 2001).

No entanto, a administração sistêmica de fármacos na mucosa bucal também apresenta limitações, nomeadamente, a reduzida permeabilidade e a reduzida área

superficial disponível para a absorção quando comparadas com a membrana intestinal (SENEL, 2001).

Um dos métodos utilizados para tentar aumentar a absorção através da mucosa bucal consiste na incorporação de compostos químicos no interior dos sistemas de administração de fármacos, tais como tensoativos, ciclodextrinas, quelantes, polímeros com carga positiva (CHATTARAJ, 1996).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

4.1.1 Substâncias empregadas na formulação:

- *Goma pululana-PI 20*, fabricada por HAYASHIBARA (fornecido por TOVANI REPRESENTAÇÕES), com as seguintes características: transparente, pureza mínima de 90%, peso molecular de 200kDa, umidade máxima de 6%, teor máximo de cinzas 0,16%, pH de 5 a 7 e viscosidade de $150 \text{ mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ (10% p/p a 30°C).
- *Goma carragena-INS407*, fornecida pela Genkor, pó de cor amarela, umidade máxima de 6%, pH de 7 a 10 (solução 1,5% a 20°C), viscosidade de 300 cps (água, solução de 1,5% a 75°C), solúvel em água de 40 a 70°C, teor máximo de cinza 15% e força de gel de 500 a 2000 $\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ (solução de 1,5% a 20°C) e peso molecular de 400 kDa.
- *Goma xantana-INS415*, fornecida pela Genkor, coloração do pó caramelo, umidade máxima de 13%, viscosidade de 1200 a 1600 mpas (cp) (solução a 1% e 25°C), peso molecular 2000 kDa e solúvel em água quente ou fria.
- *Goma locusta (Locust Bean-INS410)*, fornecida pela Genkor, coloração do pó branca, peso molecular 3000 kDa, umidade máxima 12%, proteína no máximo de 7%, cinzas no máximo de 1%.

- *Sorbitol*, fabricado por Corn Products, pureza mínima de 92%, pH (14% em água) 5 a 7, açúcar total máximo de 2%, açúcares redutores máximo de 0,2%, matéria sólida máximo de 69%, massa molecular 0,182 Da.
- Meloxicam, fornecido pela Nature Vita, origem: Índia, lote: MLAH/032/09, validade: até 01/11/2014, peso molecular: 351,45, grau de pureza farmacêutico, pó cristalino amarelo pálido e inodoro, produto praticamente insolúvel em água.

4. 2 Aparelhos e acessórios

- Agitador para alta viscosidade com haste em inox, INSTRULAB DLH, velocidade de agitação entre 50 a 2000 rpm e partida progressiva.
- Analisador de umidade por infravermelho I V 2000-GEHAKA, com temporizador programável e auto calibração, faixa da medida de 0,01 a 100% e ajuste da temperatura de 50 a 200°C.
- Banho Maria Termoestatizado-CIENTEC-CT-269; temperatura de -10 a 100°C (precisão de 0,1°C) com controlador de velocidade de agitação de 100 a 1500 rpm.
- Banho Termoestatizado com ultra-som de 40 khz; ULTRA SÔNICA USC 2800, com aquecimento ajustável de 30 a 60°C ($\pm 5^\circ\text{C}$).
- Calorímetro Diferencial de Varredura (DSC), modelo MDSC 2910, com modulação, TA INSTRUMENTS.
- INSTRON UNIVERSAL TESTING MACHINE, escala de força de 250:1 , precisão de carga $\pm 0,5\%$ e escala de velocidade de 4 mm.min⁻¹.
- Micrômetro Digital, modelo MDC-25, MITUTOYO- MGF, resolução de 0,001 mm.

- Microscópio de Varredura Eletrônica, JEOL JSM-63660 CV- Scanning-Electron-Microscope.

4.3 Métodos

4.3.1 Método para preparação do filme mucoadesivo

O processo para obtenção do filme mucoadesivo foi realizado em etapas, como descrito a seguir.

A dispersão do polímero para elaboração do filme mucoadesivo foi obtida hidratando-se 25 g de pululana em 72,9 mL de água destilada durante 1 hora em um béquer de 250 mL. Após este período, a solução foi aquecida a 50°C, por 5 minutos em banho de ultrassom.

O sorbitol foi adicionado na solução polimérica na concentração de 3,2% em relação à massa de pululana, sob agitação contínua (150 rpm) em banho maria termoestabilizado na temperatura de 50°C.

Os plastificantes sólidos foram misturados, separadamente da solução líquida em um béquer de 50 mL, seguindo a proporção de 4% de carragena, 0,6% de goma xantana e 0,6% de goma locusta em relação à massa de pululana.

A solução polimérica foi aquecida a 80°C em banho maria termoestabilizado, em seguida a mistura dos plastificantes sólidos foram adicionados na solução e mantidos durante 5 minutos sob agitação constante (150 rpm) para total dissolução dos solutos. Este tempo foi estabelecido visualmente em teste preliminar, considerando o tempo necessário para o aumento da viscosidade e a perda da opacidade da suspensão.

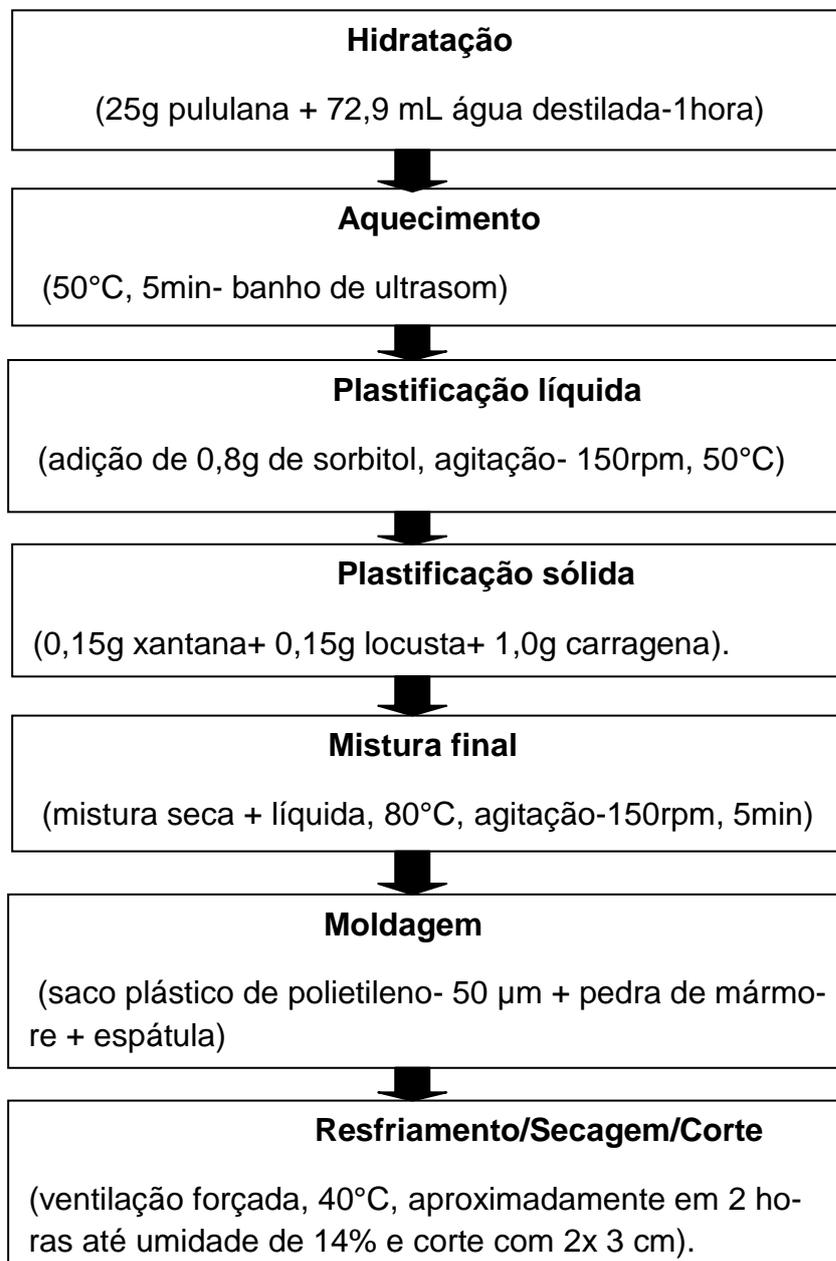
Após o preparo da solução polimérica a mesma foi escoada sobre um saco plástico de polietileno (espessura de 50 µm) que se encontra sob uma superfície fria (pedra de mármore). O saco plástico foi dobrado de forma a cobrir a parte inferior e a parte superior do filme polimérico, no formato de um envelope. Em seguida com o auxílio de uma espátula metálica sob pressão obteve-se a espessura desejada do filme polimérico.

Após a moldagem do material passou-se a secar o filme polimérico com ar ambiente (40°C) em convecção forçada até que a umidade residual alcançasse 14%.

O material seco foi resfriado até a temperatura ambiente (20 a 25°C), posteriormente as fitas foram cortadas com largura 2 cm e comprimento de 3 cm.

Abaixo esquema ilustrativo do método para obtenção do filme:

a) Fluxograma



b) Formulação

A composição e a porcentagem dos componentes utilizados na obtenção do filme estão demonstradas na tabela abaixo:

Tabela 1- Composição do filme polimérico proposto

Substâncias	Porcentagem (%)
<i>Goma Pululana</i>	<i>25,00</i>
<i>Goma Carragena</i>	<i>1,00</i>
<i>Goma Xantana</i>	<i>0,15</i>
<i>Goma Logusta</i>	<i>0,15</i>
<i>Sorbitol</i>	<i>0,80</i>
<i>Água</i>	<i>72,90</i>

c) Adição de princípio ativo

Após o preparo da solução polimérica (mistura final) a ser moldada conforme fluxograma (item a) retira-se 10 g da solução e se dispersa o princípio ativo sólido que é previamente pesado (11,580 g de meloxicam) ao ponto de ficar uma dispersão homogênea. A pré-mistura é posteriormente adicionada ao restante da solução sob agitação constante (150 rpm) até a sua total dispersão. O produto homogêneo posteriormente passa pela etapa de moldagem, semelhante ao filme sem fármaco.

4.3.2 Espessura do filme

A espessura do filme foi obtida através de medições em 10 amostras empregando-se micrômetro digital e calculou-se a média e o desvio padrão.

4.3.3 Determinação de umidade

A umidade do material foi determinada por análise de infravermelho (120°C, taxa auto dry de 0,1°C.min⁻¹) em 10 amostras e calculou-se a média e desvio padrão.

4. 3. 4 *Análise termogravimétrica*

A análise termogravimétrica foi realizada com 11,643 g de uma amostra representativa, em equipamento de DSC, através de um ciclo de aquecimento com a temperatura variando de 26°C até 600°C, na razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹. A temperatura do início da perda de massa, foi registrada tomando-se como o início da degradação o pico de máxima intensidade na primeira derivada da curva de TGA.

4. 3. 5 *Temperatura de transição vítrea*

A determinação da *T_g* foi realizada com 7.1300 mg de uma amostra representativa do filme em calorímetro diferencial de varredura (DSC) com modulação do equipamento (velocidade 10°C. min.⁻¹), a um ciclo de aquecimento de 26°C até 250°C, em atmosfera de nitrogênio.

4. 3. 6 *Microscopia eletrônica de varredura (MEV)*

A análise por microscopia eletrônica de varredura foi realizada em microscópio eletrônico e as amostras representativas foram analisadas utilizando-se uma velocidade de aceleração do feixe de 10 kV e 20 kV para obtenção das fotos.

4. 3. 7 *Propriedades mecânicas*

A determinação das tensões e deformações do filme polimérico foi realizada através da metodologia ASTM STANDARD D882-91 em 10 amostras e calculou-se a média e desvio padrão.

4. 3. 8 *Teste de dissolução do filme*

Utilizou-se o método Chen (2006) em 5 amostras sem fármaco e 5 amostras com fármaco para determinação do tempo médio necessário para dissolução total *in vitro* de filmes poliméricos de rápida dissolução. O teste consiste em adicionar o filme sobre 25 ml de água destilada a 37°C em um béquer de 50 ml e sobe agitação até a formação do vórtice a cada 10 s, quando o material estiver totalmente dissolvido anotar o tempo decorrido. Este método foi escolhido por apresentar grande corre-

lação entre os resultados *in vivo* e *in vitro* para filmes de rápida dissolução conforme demonstrado por Chen (2006).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Pré-formulação

A pululana foi a goma escolhida como polímero principal por apresentar rápida dissolução, mucoadesividade, ser comestível, bem como apresentar características de resistência à migração de óleo e penetração de gases (principalmente ao oxigênio), viscosidade aumentada em solução, fácil moldagem, solubilidade em água e transparência (FREE PATENT ON LINE, 2009).

O filme com a pululana tem característica de mucoadesão por possuir grupos carboxílicos e hidroxílicos em sua molécula, como pode ser observado nos valores encontrados (40 kg. cm^{-2}) os quais são superiores a outras matérias primas bioadesivas (amido- 30 kg. cm^{-2} , gomas em geral- 10 kg. cm^{-2} e resina fenólica- 30 kg. cm^{-2}) (HAYASHIBARA Co, 2009).

As formulações realizadas somente com a goma pululana (> 90% p/p no filme final), como soluto no filme mucoadesivo, apresentaram textura rígida e quebradiça. A rigidez dos materiais ocorre em função das forças intermoleculares, segundo Glicksman (1986). A redução destas ligações pode ser obtida com adição de outros tipos de solutos, de forma que ocorra no enovelamento polimérico uma relaxação das forças intermoleculares e formação de um espaçamento volumétrico. O aumento volumétrico deve permitir o recebimento de fármaco.

Outra característica importante a ser obtida é sobre a definição de uma formulação em que o filme produzido conseguisse dissolver-se na temperatura próxima da cavidade bucal (35 a 37°C). Para este objetivo, a melhor maneira encontrada foi atingir a temperatura de transição vítrea (Tg), pois neste ponto o produto dissolve-se, passando do estado sólido para o gomoso (viscoso).

Para que o produto tenha propriedade de dissolver-se na temperatura da cavidade bucal é necessário atingir 97 % de sólidos no produto final, isto segundo o diagrama esquemático de FENNEMA (2000), conforme mostra a Figura 25, o qual utiliza um sistema de solutos em relação a sua temperatura de transição vítrea, usando como solvente a água.

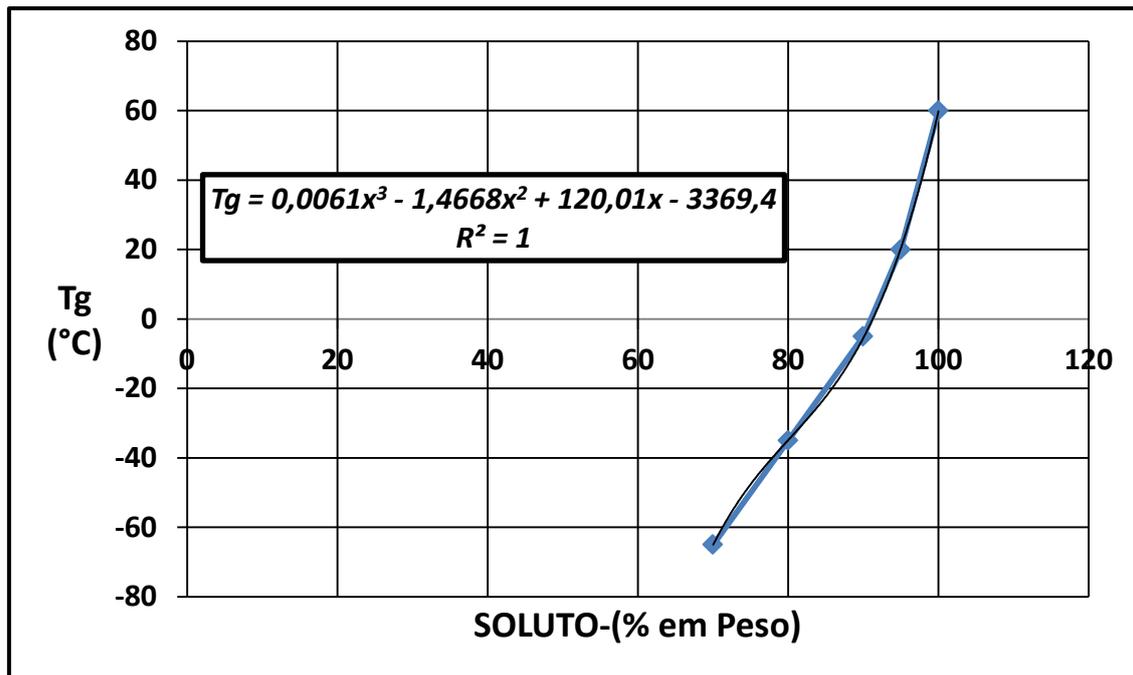


Figura 25- O teor de soluto e a temperatura de transição vítrea, utilizando como solvente a água.
Adaptado: FENNEMA, 2000.

Outros componentes adicionados basearam-se na análise da composição de filmes mucoadesivos que utilizam a pululana como polímero principal, os quais são utilizados em alguns produtos comercializados e nas patentes em registro nos Estados Unidos da América envolvendo filmes poliméricos (FREE PATENT ON LINE, 2009).

Escolheu-se a carragena K (na proporção de 1,5% em relação à água adicionada) como componente da formulação, devido ao seu poder emulsificante, geleificante e estabilizante, mantendo as partículas em suspensão, controlam a fluidez e conferem sensação tátil bucal de cremosidade. Dependendo de outros solutos a carragena produz uma textura de gel, coesa e muito elástica (forte atração eletrostática), devido à sinergia que ocorre entre as gomas, as que mais interagem são a goma locusta e a xantana (GLICKSMAN, 1986; NUSSINOVITCH, 1997).

As indicações de uso da carragena em produtos alimentícios sugerem as quantidades de 0,01 a 1,2% da massa total da fórmula. Segundo Glicksman (1986) o melhor resultado é obtido com uso de 1,5% do peso em água adicionado na solução, o que foi adotado na pré-formulação definida.

A carragena por ser um polímero linear com características tixotrópicas, ao ser adicionado em solução aquosa começa a formar pontes de hidrogênio com os resíduos de galactose da própria molécula, resultando num incremento de volume (2,4 para 4,9 cm³. mol⁻¹), diminuindo a água livre no sistema e causando a formação de duplas hélices (NISHINARI, 1993). No estado sólido a carragena tende a distorcer gradativamente a sua conformação zig-zag planar e por efeito estérico, quando a formação for tática (iso ou sindiotática), tem-se a formação da hélice (CANEVAROLO, 2002).

A forma da dupla hélice reduz a liberdade rotacional da molécula, e as hélices induzem a formação de regiões microcristalina. O tempo de formação das hélices é muito rápido (milissegundos), porém quando começa o processo de geleificação as formações das duplas hélices passam a ser mais lentas (alguns segundos) (FENNEMA, 2000).

Além da carragena, optou-se pela inclusão das gomas locusta e xantana. Segundo Willians (2005) a mistura das gomas locusta e xantana para obtenção do máximo da força de gel, conforme Figura 26, é de 50%: 50% (p/p). Os valores indicados para interação são inferiores 0,2% de cada goma na composição da solução polimérica.

A interação da goma xantana e locusta ocorre nas regiões da galactomananas, tornando géis termoreversíveis e aumentando a viscosidade, conforme Figura-8 (NUSSINOVITCH, 1997).

Ao usar-se a xantana com alto teor de piruvirato (> 4 %) promove-se associação macromolecular, com formação de regiões microcristalinas e aumentando a afinidade polímero-polímero, comparativamente a polímero-solvente (SMITH, 1981). A xantana com alto grau de piruvirato forma gel altamente termoresistente (TAKO, 1991).

A interação entre estes solutos a serem adicionados na pululana tornam o produto mais elástico, coesivo, não quebradiço, melhorando a retenção de água, reduzindo a sinerese e tornando a textura com sensação tátil bucal cremosa (WILLIANS, 2005).

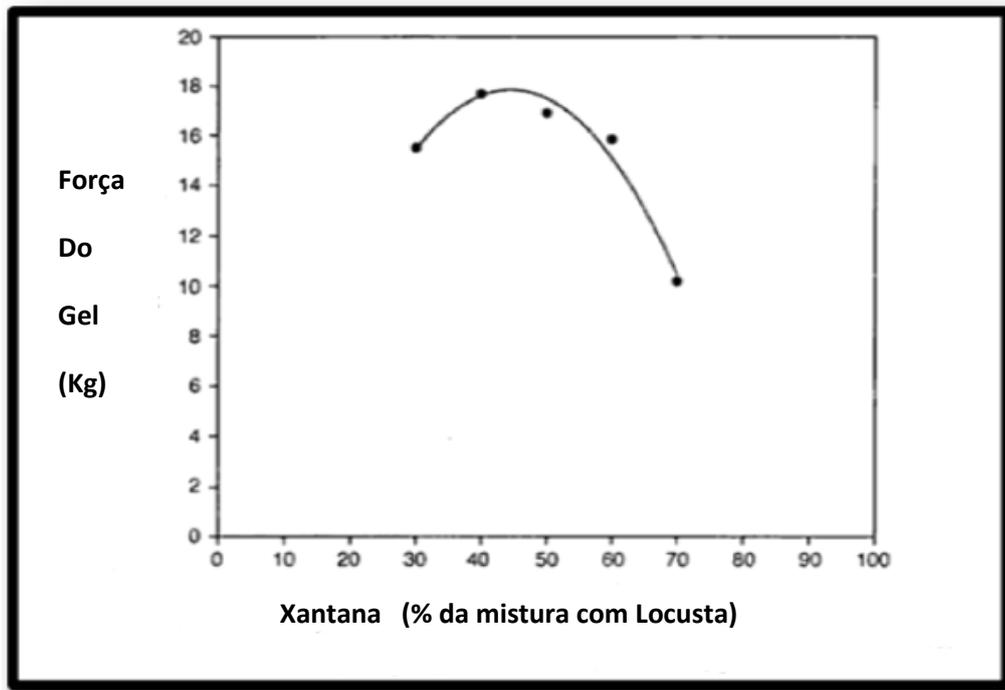


Figura 26- Efeito da composição da goma xantana e locusta e a força do gel.
Adaptado: WILLIAMS, 2005.

A formulação escolhida foi formada por polímeros de alta massa molecular (pululana, carragena, xantana e locusta) e conseqüentemente formou filme polimérico na forma amorfa. Neste sentido, é necessário desenvolver a elasticidade do material que ainda não foi atingida, ou seja, propiciar flexibilidade molecular que tem como função dar liberdade molecular sem deixar de manter a coesão global da estrutura (WYPYCH, 2004). O responsável por fornecer a flexibilidade é o plastificante, os mesmos controlam os movimentos microbrownianos (WILLIAMS, 2005).

A função do plastificante é manter o equilíbrio dinâmico entre solvatação e dissolvatação. A atuação do agente plastificante vem dos seus grupos polares que interagem com os grupos polares do polímero, enquanto os grupos apolares atuam como espaçadores entre dipolos (WYPYCH, 2004). O plastificante consegue fazer as funções da flexibilidade e higroscópicidade (GLICKSMAN, 1974).

Em polímeros de polissacarídeos a tendência do produto ao longo da estocagem é sofrer um ressecamento, perda do solvente (água) para o meio ambiente. A forma de correção é realizada pela adição de uma substância osmoticamente positiva (higroscópica) (GLICKSMAN, 1974).

O material testado para a função de umectante foi o sorbitol por apresentar baixa pressão de vapor (19,5 mmHg, 25°C), baixa taxa de difusão, baixa volatilidade (acima de 160°C), ser compatível com o polímero principal, ser higroscópico e apresenta-se estável em presença de ácido, base e calor.

As concentrações indicadas de sorbitol são de 0,5 a 1,5% (p/p), os testes de bancada mostraram que o valor ideal é 0,8% (p/p) (FOOG INGREDIENTS, 2008; WYPYCH, 2004; NUSSINOVITCH, 1997).

Assim a fórmula escolhida com base nos dados de literatura e ensaios de bancada foi definida empregando goma pululana (25,00 %); goma carragena (1,00 %); goma xantana (0,15 %); goma locusta (0,15 %); Sorbitol (0,80 %) e água qsp 100 %, conforme descrito no método de **preparação** do filme mucoadesivo (item 4.3.1).

5. 2 Reologia e viscosidade da solução

A fabricação do filme mucoadesivo é realizada com a dissolução dos polímeros e o plastificante, até a formação da solução desejada. Posteriormente há o processo de secagem e, portanto começa-se com uma viscosidade inicial menor e durante a secagem ela cresce.

A medida da viscosidade intrínseca de polímeros, em um dado solvente, determina o seu volume hidrodinâmico e a mesma é dependente da sua massa molecular (WILLIAMS, 2005). A equação (16) que determina a viscosidade intrínseca para solução aquosa da pululana em uma faixa de massa molecular entre 48×10^3 a $2,18 \times 10^6$, na temperatura de 25° C, foi definida como (KATO, OKAMOTO, TOKUYA & TAKAHASHI, 1982):

$$[\eta] = (1,91 \pm 0,02) \times 10^{-2} (M_w)^{0,67 \pm 0,01} \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1} \quad (16)$$

A massa molecular ponderal média (M_w) do mucoadesivo em desenvolvimento **passou de 59.924 (dispersão)** para 188.545 (filme após a secagem). Comparando-se os valores encontrados (Figura 27) e a fórmula determinada por Kato e equipe, temos os seguintes valores da viscosidade intrínseca:

-Na **dispersão**; encontrado $33,02 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ contra $30,34$ ($26,89$ a $34,22$) $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ da fórmula de Kato.

-No filme mucoadesivo seco; encontrado $71,61 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ contra $65,39$ ($57,31$ a $74,69$) $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ da fórmula de Kato.

Os valores da viscosidade intrínseca indicam o seu volume hidrodinâmico, ou seja, a expansão volumétrica passou de $33,02 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ para $71,61 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$. Os valores encontrados no produto em desenvolvimento estão próximos dos valores do limite superior encontrados por Kato e equipe (1982).

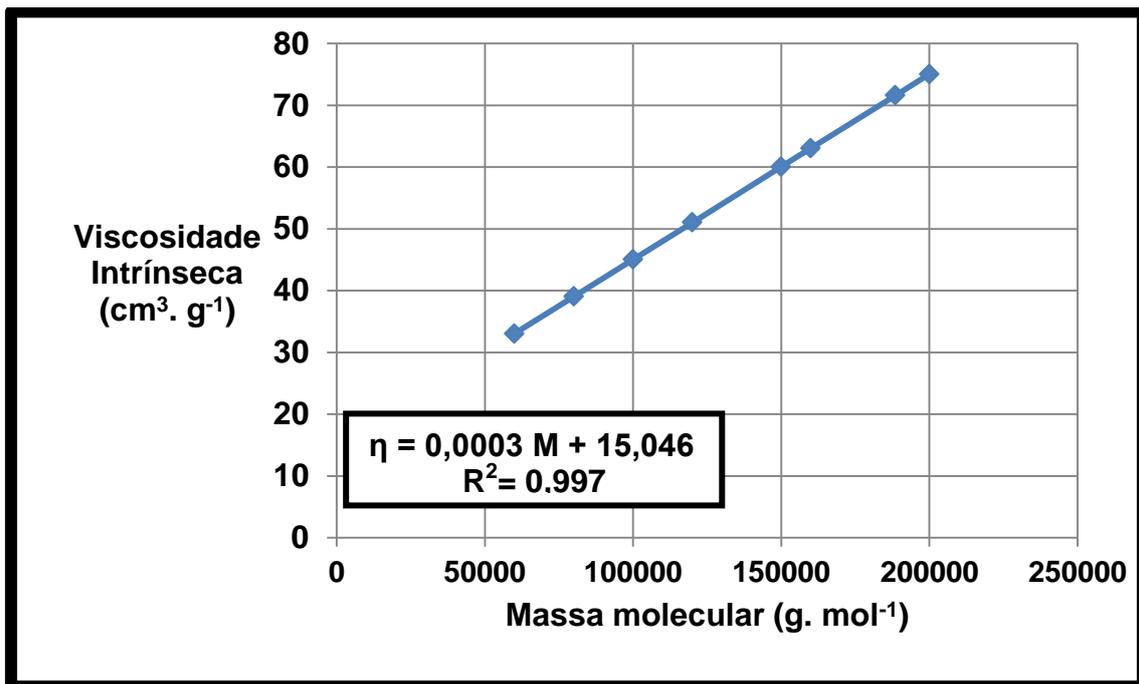


Figura 27- Massa molecular ponderal média e a viscosidade intrínseca da solução mucoadesiva em desenvolvimento.

A confirmação da expansão do volume hidrodinâmico é realizada através da estimativa da distância entre as duas pontas da cadeia polimérica (equação 17), quando as interações são de longa distância, podemos calcular o fator de expansão $[\alpha = (r_0^2)^{1/2} \div (r^2)^{1/2}]$ (17), sendo que r é a distância média quadrática (r_0 é a inicial e r é a final). O valor estimado para soluções poliméricas de pululana (equação 18) foi determinado como sendo $(r^2)^{1/2} / M = 6,7 \cdot 10^{-17} \text{cm}^2 \cdot \text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ (18), onde M é a massa molecular (KATO, OKAMOTO, TOKUYA, 1982). Ao substituir os valores das massas moleculares do experimento ($M_0 = 59924$ e $M = 188545$) obtém o fator de expansão de 1,8, ou seja, aumentando a distância média entre as pontas da cadeia polimérica em 1,8 vezes. Como este fator é dependente do solvente, quando $\alpha = 1$, o solvente é pouco eficaz ou quando $\alpha > 1$, é considerado um bom solvente (CANEVAROLO, 2002).

Pela viscosimetria podemos determinar a concentração em que os novelos de macromoléculas começam a se entrelaçar (equação 19), que é denominada como concentração crítica de overlap ($c^* = 1/[\eta]$ (19), onde η é a viscosidade intrínseca), calculando-se para a solução de pululana tem-se como concentração o valor de $0,033 \text{ g. cm}^{-3}$ (MAAREL, 2008).

A ordem de grandeza na diminuição na viscosidade da solução polimérica quando a temperatura reduz da temperatura de fusão cristalina para temperatura de transição vítrea é determinada pela equação (20) de WLF (WILLIAMS-LANDEL-FERRY) (FENNEMA, 2000):

$$\text{Log} (\eta/\eta_g) = -17,44 (T- T_g) / 51,6 + (T-T_g) \quad (20)$$

Onde para solução polimérica de pululana tem-se: T_g que é a temperatura de transição vítrea ($63,08^\circ\text{C}$), T é a temperatura de fusão cristalina ($118,18^\circ\text{C}$), η é a viscosidade da solução na temperatura T , η_g é a viscosidade na temperatura T_g . Ao substituir os valores de temperatura a viscosidade passa a crescer ($\eta_g = 10^9 \eta$) no mínimo um bilhão de vezes, provocando a imobilização das moléculas e dificultando a formação de cristais, neste nível de viscosidade a sua energia livre é negativa, como as moléculas ficam desordenadas elas começam a formar regiões amorfas (DOWTON *et al.*, 1982; ROOS, 1995).

5. 3 Temperatura de transição vítrea

A mais importante mudança, característica do estado amorfo que envolve a transição de um estado sólido vítreo para um estado gomoso ou borrachudo, ou ao contrário de um estado borrachudo para o vítreo, ocorre na chamada temperatura de transição vítrea (T_g) (LEVINE, 1992).

A importância na determinação da T_g para o polímero mucoadesivo em desenvolvimento é que o dado físico da temperatura do material ocorra na temperatura da cavidade bucal (35 a 37°C), pois assim facilita a dissolução da fase amorfa do polímero.

A temperatura de transição vítrea aparece com uma variação na linha base do fluxo de calor no sentido endotérmico. Isso significa que em um determinado interva-

lo de temperatura a capacidade calorífica da amostra sofre um rápido incremento em seu valor (NEAG, 1995).

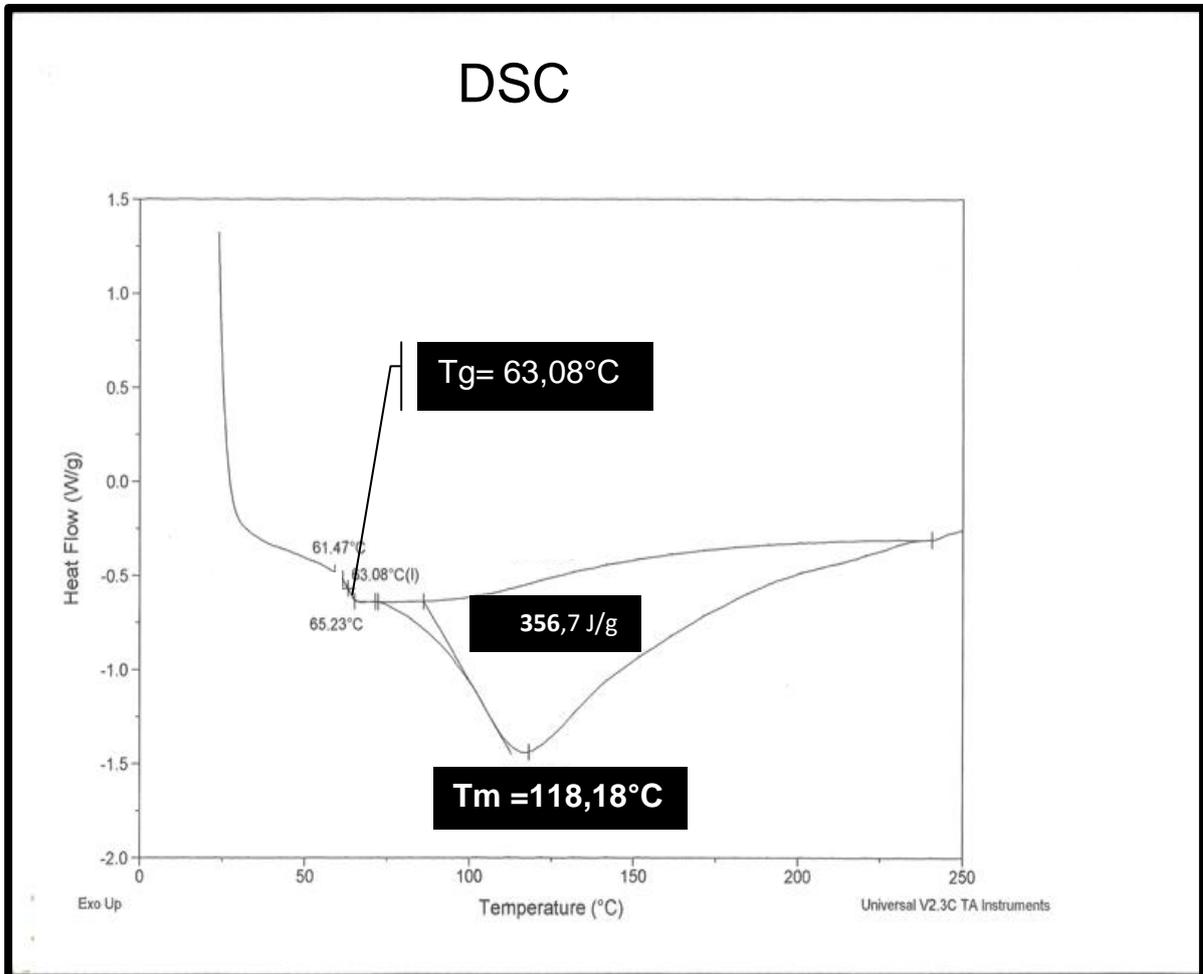


Figura 28- Curva de DSC para o filme mucoadesivo.

O valor da T_g foi calculado conforme especificação da norma ASTM 3418 (1999). A temperatura de transição vítrea (Figura 28) foi de 63,08°C (61,46 a 65,23°C), sendo que ocorreu absorção de energia de 356,7 J. g⁻¹, mostrando um pico endotérmico em 118,18°C.

O valor da T_g de 63,08°C para o filme mucoadesivo foi superior ao da temperatura da cavidade bucal (35°C a 37°C). Este valor olhando sobre a visão da logística do produto, da fabricação ao consumo, a T_g de 63,08°C é de importância para a conservação do produto com relação às intempéries sofridas pelo produto durante a sua vida de prateleira.

Segundo FENNEMA (2000) e ORDÓÑEZ (2005) a T_g é influenciada pela atividade de água do produto, ou seja, um aumento na quantidade de água no produto por sorção acarreta aumento na pressão de vapor do produto e conseqüentemente reduz a T_g .

A absorção de vapor é maior na fase amorfa do que na cristalina. A área superficial é a sua afinidade por vapor são geralmente maiores nos materiais amorfos que nas substâncias cristalinas (BURNETT, 2009).

O efeito a_w na T_g pode ser predito através do gráfico da a_w versus a T_g e geralmente se usa a aproximação por regressão linear embora a verdadeira relação seja sigmoideal (ROOS, 1995). A linearidade se aplica a valores de a_w entre 0,1 e 0,8 (ROOS, 1993), portanto a água age como plastificante de materiais amorfos, e o seu conteúdo definem a localização da T_g (ROOS, 1995).

Ao adaptar os dados de FENNEMA (Figura 29) para determinação de uma fórmula matemática que relacione a_w com a T_g estabeleceu-se (equação 21):

$$T_g = -19,425 a_w^3 + 82,867 a_w^2 - 198,93 a_w + 85,713 \quad (21)$$

Ao se aplicar a fórmula na T_g do filme em desenvolvimento, para a $T_g = 63,08^\circ\text{C}$, o valor da atividade de água foi de 0,11.

Para conseguir reduzir a T_g de $63,08^\circ\text{C}$ para 36°C (temperatura média da cavidade bucal), de forma a transformar o filme mucoadesivo do estado "sólido" para o estado gomoso, é necessário que a atividade de água passe para 0,27.

A fórmula da atividade de água pode ser representada em termos da umidade relativa do produto ($a_w = URE/100$), desta forma pode-se dizer que para conseguir atingir o estado gomoso do filme mucoadesivo precisa-se passar URE de 11% para 27%, se o filme pesa em média 0,040g, é necessário acrescentar 0,0052 g de água (0,0108- 0,0056), o que facilmente é fornecido pela saliva da mucosa bucal.

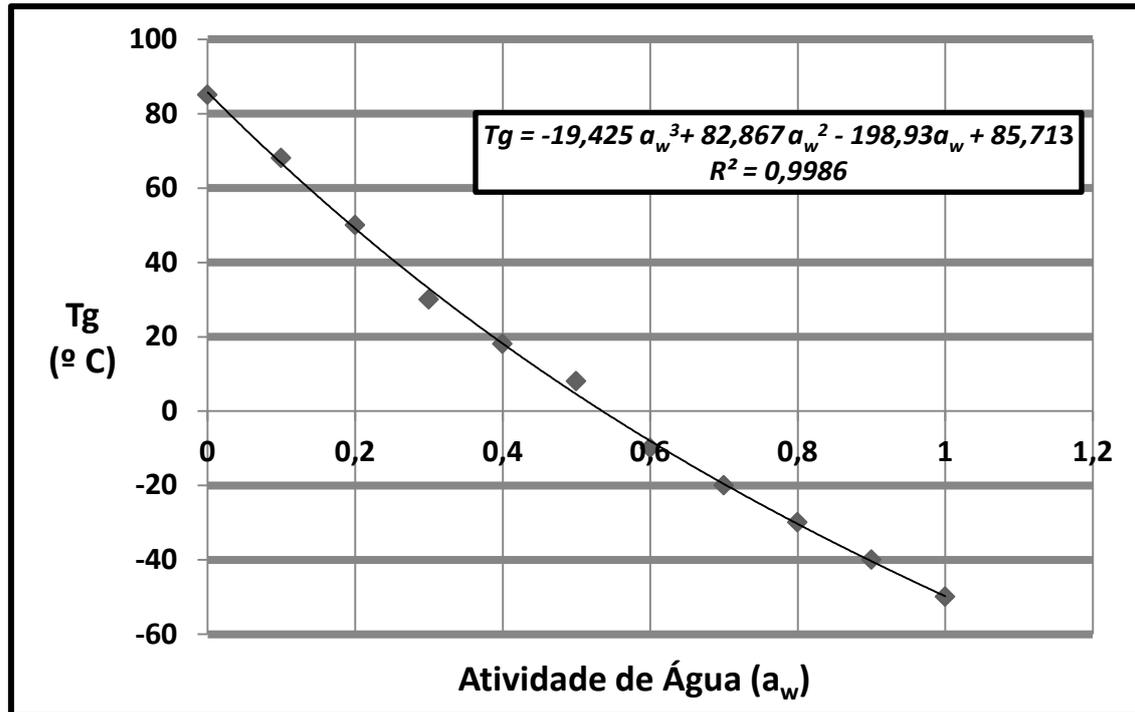


Figura 29- Atividade de água (a_w) e a temperatura de transição vítrea (T_g) em produtos amorfos. Adaptado: FENNEMA, 2000.

5. 4 Temperatura de fusão cristalina

Na temperatura T_m começa-se a fusão dos cristais e vai ocorrendo uma expansão térmica linear (CANEVAROLO, 2002).

A fusão de cada pequeno cristal provoca um aumento localizado e instantâneo de volume.

A temperatura da fusão cristalina, conforme indicado na Figura 28, é de 118,18°C. Este dado indica que há um teor reduzido de cristais na formulação o que favorece a dissolução da fita na cavidade bucal.

5.5 Cristalização

A cristalização ou a transformação de fases líquido-sólida envolve duas etapas: a nucleação, caracterizada pelo aparecimento de pequenas regiões com arranjo ordenado de moléculas; e a de crescimento, onde as regiões após se estabilizarem como núcleos da nova fase, crescem formando cristais (ASKELAND, 1984).

A nucleação do filme mucoadesivo é heterogênea, pois é composta por diferentes moléculas, sendo que esta heterogeneidade é quem catalisa o processo de ordenamento (ASKELAND, 1984).

Nas transformações de fase não se pode considerar apenas a energia livre volumétrica associada a cada uma das fases. Há uma superfície interfacial separando o cristal do meio amorfo que o rodeia. A energia livre associada a esta superfície deve ser adicionada para se obter a variação total da energia livre, ou seja, a barreira termodinâmica a ser suplantada na cristalização (JASTRZEBSKI, 1976).

A energia livre volumétrica da fase cristalina é sempre menor do que a fase matriz líquida, portanto ΔG_v é sempre negativa, diminuindo sempre com o raio. Já a energia livre superficial específica da interface embrião/matriz é sempre positiva, aumentando com o raio (JACSON, 2004).

O raio crítico é obtido considerando a máxima $\Delta G_{resultante}$, entre volume e superfície, este raio é responsável pela formação do cristal.

O valor do raio crítico (r_c^*) varia com o superresfriamento ($\Delta T = T_m - T$), quanto maior esta diferença, menor é o tamanho do raio crítico do núcleo, já que maior é a diferença da energia volumétrica entre o líquido e o sólido (JACKSON, 2004).

Ao reduzir a temperatura de resfriamento, aumenta-se a sua viscosidade, reduzindo a mobilidade molecular e menor será o tamanho do “cristal” formado, ficando com características amorfas.

Os “cristais” amorfos são pequenos e facilitam a solvatação e a dissolução no contato com o solvente (água).

Nas fotos (microscópio de varredura eletrônica) na Figura 30, pode-se observar uma grande ordenação dos “cristais” amorfos e uma morfologia uniforme.

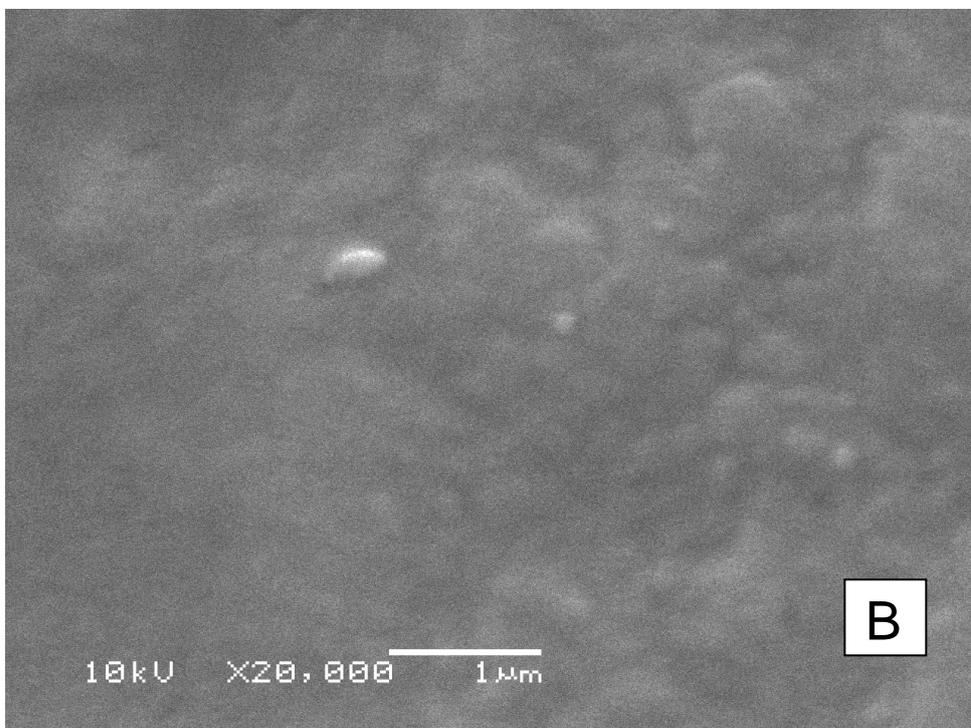
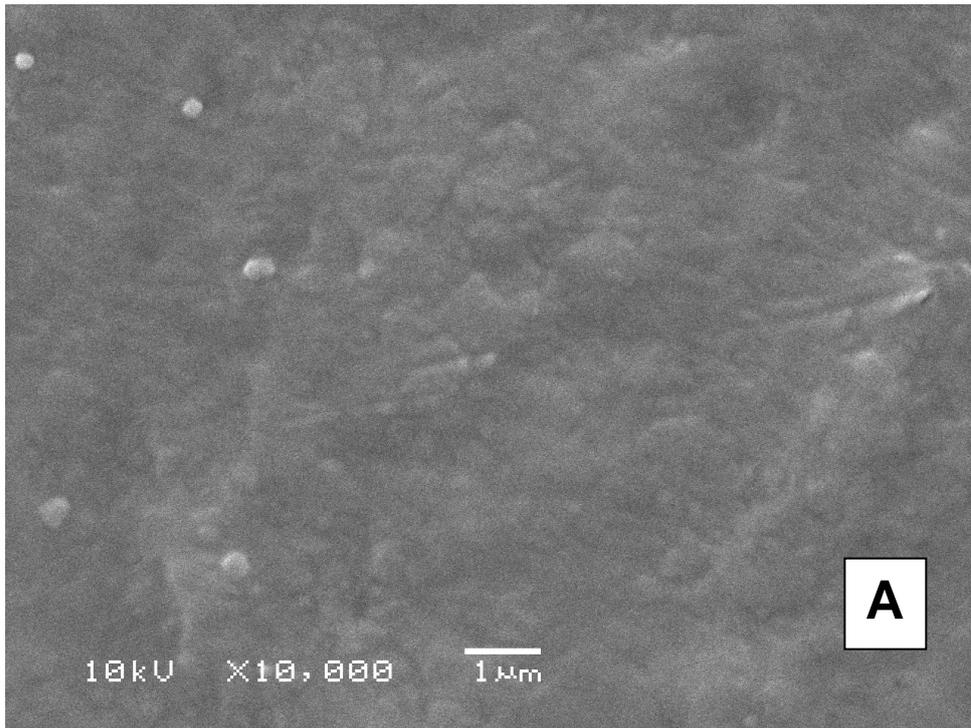


Figura 30- Microfotografias do filme mucoadesivo por microscopia eletrônica de varredura com ampliação de 10000 (A) e 20000 (B) vezes.

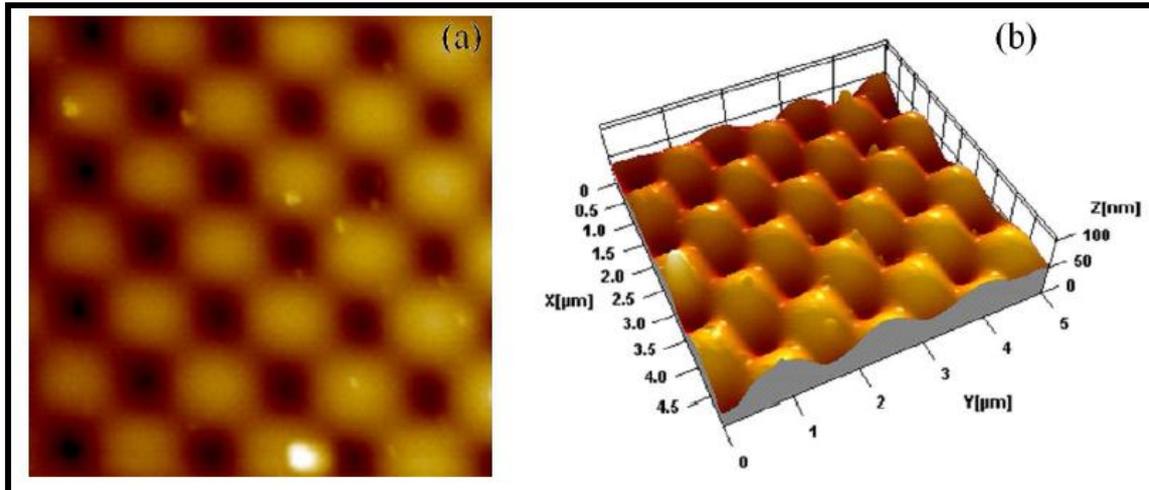


Figura 31- Microfotografia da estrutura de cristal da pululana por microscopia de força atômica com resolução de $0,1 \text{ \AA}$ (a-vista de cima, b- vista em 3D).

Fonte: SAVIC' et al., 2007.

O raio crítico encontrado no experimento foi $< 1,0 \mu\text{m}$, os valores da literatura estão entre $0,25$ e $1,0 \mu\text{m}$ para polímeros (CARPENTER, 1990; GUILBERT, 1996) e demonstrado para a pululana nas fotos da Figura 31.

Os pequenos “cristais” amorfos permitem a redução do espaçamento entre os cristais na superfície do filme mucoadesivo a base de pululana. Esta é uma explicação para a baixa permeabilidade ao oxigênio ($14 \text{ mL}\cdot\text{mm}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{dia}\cdot\text{atm}$) e ao vapor de água ($0,059 \text{ mL}\cdot\text{mm}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{dia}\cdot\text{atm}$) (GONTARD, 1996).

5.6 Termogravimétrica

A análise termogravimétrica (TGA) acompanha a variação da propriedade física massa, enquanto a amostra é aquecida. Os fenômenos estudados são a desidratação, sublimação, decomposição, entre outros.

Na curva da TGA obtida com atmosfera controlada, conforme ilustra a Figura 32, o processo de volatilização ($26,5^\circ\text{C}$ até 217°C), ocorreu retirada dos componentes voláteis (umidade e solventes) o qual representou $13,21\%$ da massa inicial.

A umidade do produto foi determinada por análise de infravermelho e encontrou-se a umidade média de 14% ($\sigma=1\%$) em 10 amostras.

O processo de devolatização (pirólise) iniciou-se em torno de 244°C, é a máxima taxa de perda de massa ocorreu na faixa de temperatura de 244°C até 341°C, com um total de perda da massa de 73,16% em função da decomposição da matéria orgânica. O restante da massa foi de 13,63%, composta de cinzas e materiais inorgânicos.

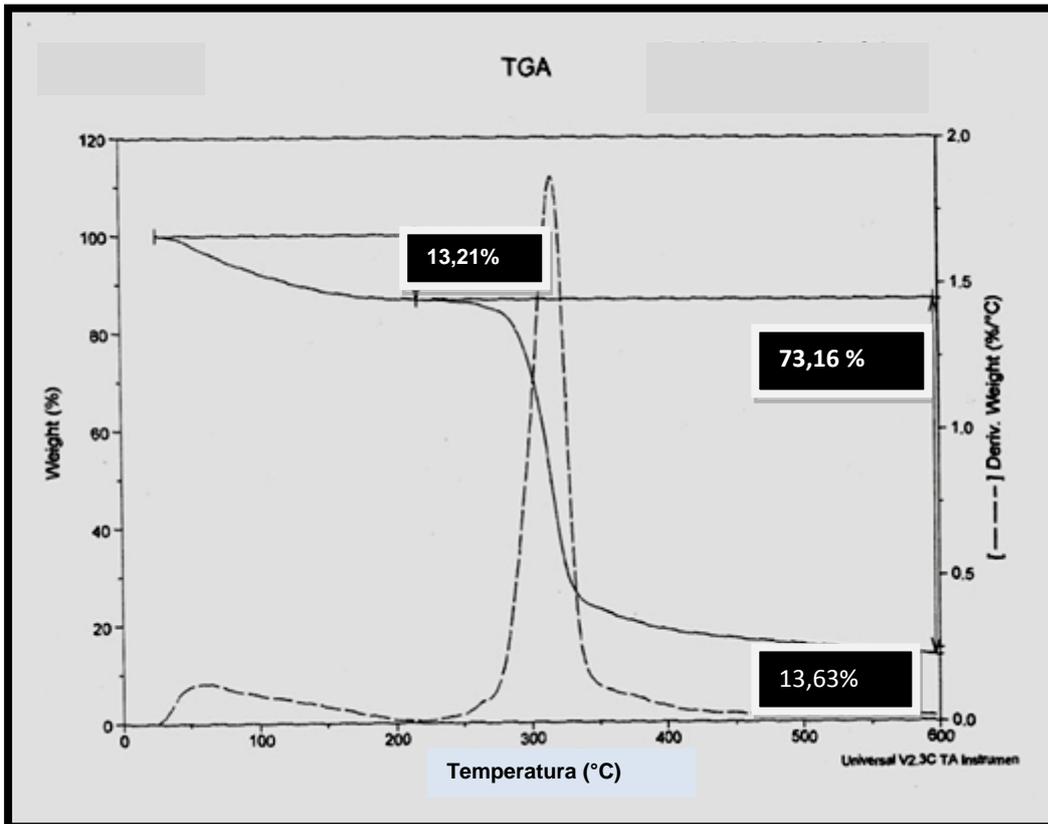


Figura 32- Análise termogravimétrica (TGA) do filme mucoadesivo.

5. 7 Propriedades mecânicas

As propriedades mecânicas dos polímeros são caracterizadas pelo modo com que esses materiais respondem às solicitações mecânicas aplicadas, podendo estas ser do tipo tensões e deformações (CALLISTER, 2007). Os plásticos apresentam comportamento de uma deformação inicial elástica seguida pelo escoamento e por uma região de deformação plástica.

Os polímeros devido as suas estruturas moleculares proporcionam um comportamento viscoso, como os líquidos, superposto com um comportamento elástico,

como os sólidos Hookeanos. Este fenômeno é denominado de viscoelasticidade, o qual é definido como o fenômeno pelo qual o polímero apresenta características de um fluido e de um sólido elástico ao mesmo tempo (FERRY, 1980). A fração elástica da deformação aparece devido a variações do ângulo e distância de ligação entre os átomos da cadeia polimérica. A fração plástica aparece devido ao atrito e escoamento entre as moléculas poliméricas (MAAREL, 2008).

Os testes realizados de tensão e deformação no filme mucoadesivo estão representados no gráfico (Figura 33):

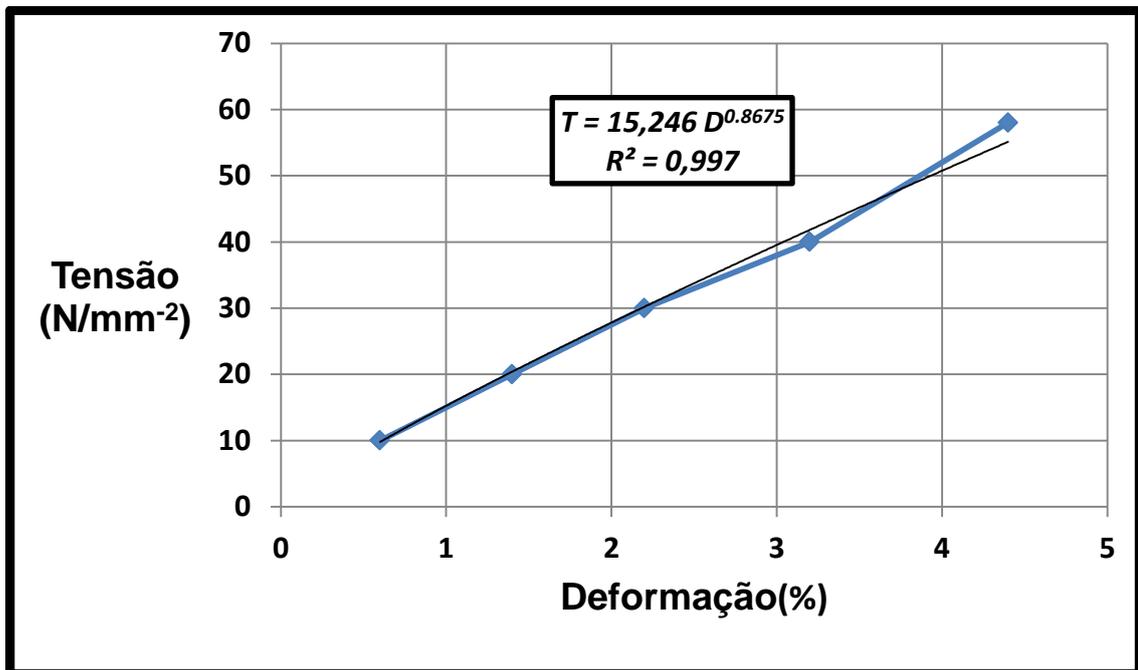


Figura 33- Tensão e a deformação em filme mucoadesivo.

Segundo RHIM (2003), os filmes de pululana amorfos com a presença de plastificante apresentam os seguintes resultados por esforços mecânicos de tensão de tração entre 29,6 a 54,13 N. mm⁻² e de deformação entre 4,0 a 33,8 %.

Os valores encontrados para o filme mucoadesivo foram de tensão com 58 N.mm⁻² e a deformação de 4,4%, ambos os valores encontram-se próximo das faixas esperadas, sendo que são caracterizados como um produto semicristalino, ou seja, amorfo.

O módulo elástico foi de 1590 ± 200 N. mm⁻², para uma tensão de 53,0 ± 2,3 N. mm⁻².

O limite de escoamento é obtido no valor máximo da curva, sendo que o mesmo foi de 58 N.mm^{-2} , o qual indica que o mesmo ocorre após o término da região elástica linear.

Ao comparar os resultados obtidos para o filme mucoadesivo em teste e um filme comercial (Listerine Citrus Oral ®), conforme a Figura 34, observa-se que o mesmo consegue atingir valores superiores de tensão ($92,5 \text{ N. mm}^{-2}$) e deformação (5,5 %) (CHEN, 2006).

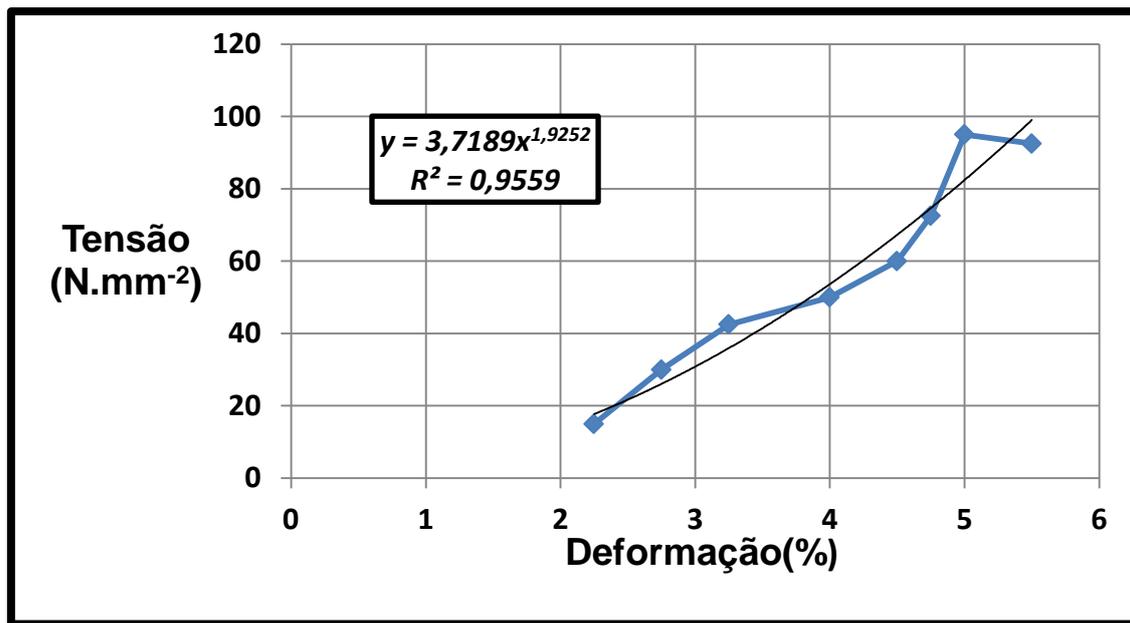


Figura 34- Tensão e deformação em filme mucoadesivo comercial (Listerine Citrus®).
Adaptado: CHEN, 2006.

Os valores de tensão do filme desenvolvido apresentaram-se com limite de escoamento inferior (58 N. mm^{-2}) ao comercial ($92,5 \text{ N. mm}^{-2}$).

5. 8 Dissolução do filme mucoadesivo

Os produtos comerciais apresentam uma área de contato com a mucosa entre $5 \text{ a } 10 \text{ cm}^2$ e podem receber quantidades de fármaco até 15 mg (VOLLMER, GALFETTI, 2006).

O filme desenvolvido apresentou as seguintes dimensões: espessura= $100 \pm 20 \mu\text{m}$ ($0,01 \pm 0,002 \text{ cm}$); comprimento= $2,0 \pm 0,1 \text{ cm}$; largura= $3,0 \pm 0,1 \text{ cm}$; volume= $0,06 \pm 0,018 \text{ cm}^3$ e área de contato de 6 cm^2 .

No filme mucoadesivo em desenvolvimento aplicou-se o fármaco meloxicam na dosagem de 15 mg para avaliar o tempo de dissolução do filme com o fármaco incorporado.

O teste de dissolução foi realizado com amostras com e sem fármaco de acordo com o método Chen (2006), num total de 05 amostras para cada formulação, os resultados encontrados foram:

Tabela 2- Tempo total de dissolução do filme mucoadesivo

<i>Dissolução</i>	
<i>Sem Fármaco (s)</i>	<i>Com Fármaco (min)</i>
30	2
40	3
40	5
48	8,8
50	10
<i>Media</i> 41,6	6,6
<i>Desvio Padrão</i> 7,92	3,02

Os resultados demonstraram que o filme sem o fármaco apresenta uma rápida dissolução (41,6 s) enquanto que com o fármaco meloxicam os valores obtidos foram menores, indicando dissolução mais lenta (6,6 min). Estes resultados indicam valores próximos aos encontrados para outros produtos comerciais.

Em testes realizados por empresas farmacêuticas com os fármacos Ambroxol (10 mg), Dextromethorphan (10 mg) e Metoclopramd (10 mg) obtiveram o tempo de dissolução total inferior a 5 minutos (VOLLMER, GALFETTI, 2006).

6 CONCLUSÃO

Com base nos resultados experimentais, bem como das informações obtidas nas referências, pode-se concluir que a pré-formulação mucoadesiva encontra-se

dentro dos padrões dos produtos existentes no mercado, principalmente com relação às seguintes características:

- Viscosidade; apresentou viscosidade aumentada quando em solução e durante o processo de resfriamento e secagem permitindo a formação de cristais amorfos, os quais facilitam a dissolução na cavidade bucal e melhoram a textura do filme.
- Temperatura de transição vítrea; apesar de ser superior a da cavidade bucal, ajuda a manter a integridade do produto durante a estocagem. A Tg obtida não dificultou a dissolução, pois a diferença é considerada pequena e necessita de baixa quantidade de água e pouca quantidade de calor para a sua passagem do estado sólido para o gomoso.
- Cristalização, os cristais do filme mucoadesivo a base de pululana; apresentou a formação de pequenos cristais amorfos e com pouco espaço entre os cristais, o que reduziu o espaçamento para entrada de gases.
- Resistência mecânica; a resistência a tração do filme foi menor que os comerciais, porém não interferiu na sua integridade.
- Inclusão de fármaco; a taxa de carregamento de fármaco do ponto de vista quantitativo dentro dos padrões indicados na literatura.

Embora o filme polimérico desenvolvido tenha apresentado características adequadas para ser empregado como carreador de princípios ativos, a transformação deste material em um produto comercial necessita de estudos quanto à aplicação de diferentes fármacos, testes de biodisponibilidade *in vitro* e *in vivo* e ensaios de estabilidade.

REFERÊNCIAS

- ABDEL AZIM, A. A.; ATTA, A. M.; FARAHAT, M. S.; BOUTROS, W. Y. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 39, p. 6827, 1998.
- AGNELLI, J. A. M. **Curso de aperfeiçoamento em tecnologia de polímeros: Módulo 1. Introdução a materiais poliméricos**. São Carlos: Núcleo de reologia e processamento de polímeros, 2000. 282 p.
- AHUJA, A.; KHAR, R.; ALI, J. Mucoadhesive drug delivery systems. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, v. 23, p. 489-515, 1997.
- AIKEN, W.; ALFREDY, T.; JANSSEN, A.; MARK, H. **J. Polymer Science**, v. 2, p. 178-198, 1947.
- ALLEN, S.M.; THOMAS, E. L. **The structure of materials**. New York: John Wiley & Sons, 1999. 447 p.
- American Chemical Society**. Extracellular microbial polysaccharides – Xantano. USA: Stanford P.A., Laskin, 1977. p. 40- 57
- ANLAR, S.; CAPAN, Y.; HINCAL, A. A. Physico-chemical and bioadhesive properties of polyacrylic acid polymers. **Pharmazie**, n. 48, p. 285-287, 1993.
- ASKELAND, D. R. **The Science and Engineering of Material**. 3. ed. London: Chapman & Hall, 1996. 812 p.
- ASTM (American Society for Testing and Materials). **Annual book of ASTM standards**: Conshohocken: West, 1999. Method D 3418-99: Method for transition temperatures of polymers by differential scanning calorimetry.
- BOELS, I.C.; VAN KRANENBURG, R.; HUGENHOLTZ, J.; KLEEREBEZEM, M.; DEVOS, W.M. Sugar catabolism and its impact on the biosynthesis and engineering of exopolysaccharide production in lactic acid bacteria. **International Dairy Journal**, v. 11, p. 723-732, 2001.

BONELLI, P.; SCHEBOR, C.; CUKIERMAN, A. L.; BUERA, M. P.; CHIRIPE, J. Residual moisture as related to collapse of freeze-dried sugar matrices. **J. Food Science**, v. 62, n. 4, p. 693-695, 1997.

BREMECKER, K. D.; STREMPER, H.; KLEIN, G. **Journal Pharmaceutical Science**, n. 73, p. 548-552, 1984.

BRETAS, R. E. S.; D'AVILA, M. A. **Reologia de polímeros**. 2. ed. São Carlos: Editora UFSCAR, 2000. 196 p.

BUDAVARI, S.; O'NEIL, M. J.; SMITH, A.; HECKELMAN, P. E.; KINNEARY, J. F. **The Merck Index: an encyclopedia of chemical, drugs, and biologicals**. 12. ed. New Jersey: Merck & Co, White House Station, 1996, p. 757; 5352; 8871.

BURNETT, D.; MALDE, N.; WILLIAMS, D. Caracterização de materiais amorfos utilizando técnicas gravimétricas de sorção de vapor. **Pharmaceutical Technology Europe**, v. 21, n. 4, 2009.

CALLISTER, J., W., D. **Ciência e engenharia de materiais uma introdução**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007. 589 p.

CANEVAROLO, S.V. **Ciência dos polímeros**. São Paulo: ARTLIBER, 2002. 183 p.

CARPENTER, J. C.; EVANS, T. L. Use of cyclic carbonate oligomers in the synthesis of bisphenol-A polycarbonate/polydimethylsiloxane copolymers. **Polym. Prep.**, v. 31, n. 1, p. 18, 1990.

CHARSLEY, E. L.; WARRINGTON, S. B. **Thermal analysis techniques & Applications**, [S.l.]: The Royal Society of Chemistry, 1992, p. 17.

CHATTARAJ, S. C.; WALKER, R. B. Penetration enhancer classification. In: HSIEH, DS EDITORS. **Percutaneous Penetration Enhancement**. Florida: CRC Press, Boca Raton, 1996. p. 241-284.

CHEN, M.J.; TIROL, G.; SCHMITT, C. C.; DUALEH, A. Film forming polymers in fast dissolve oral films. In: **ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF PHARMACEUTICAL SCIENTISTS**. San Antonio, Texas: [s.n.], 2006.

CHICKERING, D. E.; MATHIOWITZ, E. Definitions, mechanisms, and theories of bioadhesion. In: **BIOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS: fundamentals, novel approaches and developments**. New York: Marcel Dekker, n. 98, p. 1-24, 1999.

COUCHAMAN, P. R.; KARASZ, F. E. A classical thermodynamic discussion of the effect of composition on glass transition temperatures. **Macromolecules**, v 11, p. 117-119, 1978.

DE VUYST, L.; DE VIN, F.; VANINGELGEM, F.; DEGEEST, B. Recent developments in the biosynthesis and applications of heteropolysaccharides from lactic acid bacteria. **International Dairy Journal**, v. 2, p. 687-707, 2001.

DEB, P.C.; CHANTTERJEE, S. R. **Indian J. Appl. Chem**, n. 31, p. 121, 1968.

DELPECH, M. C.; COUTINHO, F. M. B.; HABIBE, M. E. S. **Polymers test**, n. 21, p. 411, 2002.

DERJAGUIN, D. V.; TOPOOV, Y. P.; MULLER, V. M.; ALEINIKOVA, I. N. On the relationship between the molecular component of the adhesion of elastic particles to a solid surface. **J. Colloid Interface Science**, n. 59, p. 398-419, 1997.

DHARMENDRA, K. K.; PARAMITA, B.; REKHA, S. S. Studies on downstream processing of pullulan. **Carbohydrate polymer**, n. 52, p. 25-28, 2003.

DIAS, S.; FIGUEIRAS, A. Administração na mucosa bucal como uma estratégia alternativa à via oral. **Revista de Ciências e Saúde**, Coimbra: v. 4, n. 2, p. 118-133, 2008.

DOOLITTLE, A. K. **The technology of solvents and plasticizers**. New York: John Wiley & Sons Chap. 1954. p. 14-15.

_____ Mechanism of plasticization. In: BRUINS P. F. (Ed.). **Plasticizer Technology**. New York: Reinhold, 1965.

DOWNTON, G. E.; FLORES-LUNA, J. L., KING, C. L. Mechanism of stickiness in hygroscopic amorphous powders. **Industrial and Engineering Chemistry: Fundamentals**, v. 21, n. 4, p. 581-591, 1950.

_____ Mechanism of stickiness in hygroscopic amorphous powders. **Industrial and Engineering Chemistry: Fundamentals**. v. 21, n. 4, p. 447-451, 1982.

DURAN, N. **Nanotecnologia**: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. São Paulo: Artliber, 2006. p. 20-33.

FALL CHURCH, V. A. Oral thin film drug delivery technology-leapfrogs orally disintegrating tablet. **Technology in J. Medvotech**, 2007. Disponível em: < <http://www.medvotech.com>>. Acesso em: 15 jul. 2009.

FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION). **Pullulan**. Disponível em: <<http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-g099.html>>. Acesso em: 12 dez. 2009.

FELLOWS, P. J. **Tecnologia do processamento de alimentos**: princípios e prática. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 200. 602 p.

FENNEMA, O. R. **Food Chemistry**: water and ice. 3. ed. New York: Marcel Dekker, 2000. 1258 p.

FERRY, J. D. **Viscoelastic properties of polymers**. 3. ed. New York: John Willey & SONS, 1980. 529 p.

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.; VEIGA, F. A mucosa bucal como uma via de administração alternativa: potencialidades, limitações e formas farmacêuticas. **Revista Lusofona de Ciências e Tecnologia de Saúde**. v. 3, n. 1, p. 87-102, 2006.

_____ Sistemas mucoadesivos de fármaco na cavidade oral: mecanismo de mucoadesão e polímeros mucoadesivos. **Revista Lusofona de Ciências e Tecnologia de Saúde**. v. 4, n. 2, p. 216- 233, 2007.

FLORENCE, A. T.; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. 3. ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2003. 446 p.

F.M.C (Corporation Food Ingredient Division). **Carragena Marine Colloids M.R. Technology General**. [S.l.: s.n.], 1999. 8 p.

FOOD INGREDIENTS. **Adoçantes calóricos e não calóricos**. F. I. Brasil, v. 2, p. 35-45, mar./abr. 2008.

FOX, T. G.; FLORY, P. J. Second- order transition temperatures and related properties of polystyrene. I. influence of molecular weight. **J. Applied Physics**. [S.l.], v. 21, p. 581- 591, 1950.

FREE PATENT ON LINE. **All the inventions of making of the pullulan**. Disponível em: < <http://www.freepatentonline.com>>. Acesso em: 15 jul. 2009.

FREITAS, V. A. **Produção de sorbitol**: análise técnico-econômica dos processos eletroquímica e catalítica. Proposta de um projeto básico. Dissertação de Mestrado, Escola Politécnica, Universidade de São Paulo, Brasil, 1990.

FUJII, N.; SHINOHARA, S. Polysaccharide produced by *Aureobasidium pullulans* *FERM-P 4257.11*. **Toxicity test and antitumour effect**. Kenkyu Honokoku-Miyazaki Daigaku Nogakubu, v. 33, p. 243-248, 1986.

GALFETTI, P.; VOLMER, V. Rapid film: oral thin films as an innovative drug delivery system and dosage form. **Drug Delivery Report**: Summer, USA, p. 64-67, 2006.

GIBBS, P. A.; SEVIOURS, R. J. Pullulan. In: POLYSACCHARIDES in medicinal applications. New York: Marcel Dekker, 1996. P. 59-86.

GLICKSMAN, M.; FARKS, H. E. **Gum gelling system**: xantana and tara dessert gel. U.S. Patent n. 3,784,712; 1974.

_____ **Food Hydrocolloids**. Boca Raton: Crc Press, v. 3, 1986. 208 p.

GOFF, H. D. Low temperature stability and the glassy state in frozen foods. **Food Research. Int.** [S.l.], n. 25, p. 317-325, 1992.

GONTARD, N.; THUBAULT, R.; CUB, B.; GUIBERT, S. Influence of relative humidity and film composition on oxygen and carbon dioxide permeabilities of edible films. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v. 44, n. 4, p. 1064-1069, 1996.

GU, J. M.; ROBINSON, J. R.; LEUNG, S. H. S. Binding of acrylic polymers to mucin/epithelial surfaces: structure property relationships. **Critical Review Therapeutic Drug Carrier Systems**, n. 5, p. 93-108, 1998.

GUILBERT, M.; VINOUEZ, B.; TRUBERT, C.; BOSCH, D. Validation of a scattering state model for liquid crystal polymer composites. **Applied physics letters**, USA, v. 68, n. 18, p. 2498, 1996.

GURNY, R.; MEYER, J. M.; PEPPAS, N. A. Bioadhesive intra-oral release systems design, testing and analysis. **Polymer Biomaterial**, n. 5, p. 336-340, 1984.

HAIDEGGER, E. The biotechnological production of sorbitol. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 59, p. 400-408, 2002.

HARRIS, D.; ROBINSON, J. Drug delivery via the mucous membranes of the oral cavity. **J. Pharm. Sci.**, v. 81, p. 1-10, 1992.

HARRY, L. **Amorphous food and pharmaceutical systems**. Manchester: Royal Society of Chemistry, 2002. 351 p.

HARTEL, R. W.; SCHWARTZBERG, H. G. **Physical chemistry of foods**. New York: Marcel Dekker, 1992. 747 p.

HAYASHIBARA, Co. **Pullulan**. Disponível em: < <http://www.hayashibara-intl.com>>. Acesso em: 22 dez. 2009.

IONASHIRO, M. **Giolito**: fundamentos da termogravimétrica; análise térmica diferencial com calorimétrica exploratória diferencial. São Paulo: Giz Editora, 1980. 96 p.

IZZO, M.; STAHL, C.; TUAZON, M. Using cellulose gel and carrageenan to lower fat and calories in confections. **Food technology**, v. 49, n. 7, p. 45-49, 1995.

JACKSON, K. A. **Kinetic processes**: crystal growth, diffusion, and phase transitions in material. USA: Wiley-Vch, 2004. p. 409.

JASTRZEBSKI, Z. D. **The nature and properties of engineering materials**. 2. ed. New York: John Wiley & Sons, INC., 1976. p. 633.

JEANES, A. Extracellular microbial polysaccharides: new hydrocolloids of interest to the food industry. Chicago: **Food technology**. v. 28, n. 5, p. 34-40, 1974.

_____. Dextrans and pullulan, industrially significant alpha-D-glucans. In: ACS SYMPOSIUM SERIES **Extracellular microbial polysaccharide**. v. 45, p. 284-298, 1977.

KAELBLE, D. H.; MOACANIM, J. A surface energy analysis of bioadhesion. **Polymer**. v. 18, p. 475-482, 1977.

KATO, L. H.; OKAMOTO, T.; TOKUYIA, T.; TAKAHASHI, A. Properties and chain flexibility of pullulan in aqueous solution. **Journal Biopolymers**, n. 21, p. 1623, 1982.

KAUZMAN, W. The nature of the glassy state and the behavior of liquids at low temperatures. **Chem. Rev.**, v. 43, p. 219-256, 1948.

KAWAMURA, Y. Carob bean gum: chemical and technical assessment. In: **Joint FAO/WHO expert committee on food additives**. 69 th, p.1, 2009.

KER SEARS, J.; DARBY, J. R. **The technology of plasticizers**. New York: John Wiley & Sons. v. 2, 1982. 1166 p.

KINLOCHK, A. J. Review: The science of adhesion. Part 1. Surface and interfacial aspects. **J. Mater Sci**. v. 15, p. 2141-2166, 1980.

KIRKPATRICK, A. **Journal application physics**. v. 11, p. 255; 940, 1954.

KLEEREBEZEM, M.; HOLS, P.; HUGENHOLTZ, J. Lactic acid bacteria as a cell factory: Rerouting of carbon metabolism in *Lactococcus lactis* by metabolic engineering. **Enzyme and Microbial Technology**. v. 26, p. 840-848, 2000.

LABUZA, T.; ROE, K.; PAYNE, C.; PANDA, F.; LABUZA, T. J.; LABUZA, P. S.; KRUSCH, L. Storage stability of dry food systems: influence of state changes during drying and storage. In: **INTERNATIONAL DRYING SYMPOSIUM IDS 2004**. São Paulo: n. 14, p. 48-68, 2004.

LAWS, A.; GU, Y.; MARSHALL, V. Biosynthesis, characterization and design of bacterial exopolysaccharides from lactic acid bacteria. **Biotechnology Advances**. v. 19, p. 597-625, 2001.

LAZARIDOU, A.; ROUKAS, T.; BILIADERIS, C. G.; VAIKOUSI, H. Characterization of pullulan produced from beet molasses by *Aureobasidium pullulans* in a stirred tank reactor under varying agitation. **Enzyme and Microbial Technology**, v. 31, p. 122-132, 2002.

LEATHERS, T. D. Biotechnological production and applications of pullulan. **Appl. Microbiol. Biootechnol. J.** Berlin, v. 62, p. 579-473, 2003.

LEDUY, A.; ZAJIC, J. E.; LUONG, J. H. T. Pullulan In: **ENCYCLOPEDIA of polymer science and engineering**. 2. ed. New York: Wiley & Sons, p. 650, 1988.

LEE, J.; PARK, J.; ROBINSON, J. Bioadhesive- Based dosage forms: the next generation. **J. Pharm. Sci.** n. 89, p. 850- 863, 2000.

LEHR, C. M.; BOUWSTRA, J. A.; E. H. SCHAT & H. E. JUNGINGER. In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other natural polymers. **Int. J. Pharm.** v. 78, p. 43-48, 1992.

_____BODDÉ, H. E.; BOWSTRA, J. A.; JUNGINGER, H. E. A surface energy analysis of mucoadhesion. Prediction of mucoadhesive performance by spreading coefficients. **Eur. J. Pharm. Sci.** n. 1, p. 19-30, 1993.

LEMOS, A. B. Generalidades da análise térmica. **Boletim de tecnologia de desenvolvimento de embalagens**, Campinas, v. 15, n. 3, p. 1-4, 2003.

LEUNG, S.; ROBINSON, J. R. Polymer structure features contributing to mucoadhesion. In: **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 12, p. 187-194, 1990.

LEVINE, H.; SLADE, L. Glass transitions in foods. In: Schwartzberg, H. G.; HARTEL, R. W. **Physical chemistry of foods**. New York: Marcel Dekker, 1992. p. 83-221.

LEWIS, M. J. **Physical properties of foods and food processing systems woodhead publishing**. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, 1990. 480 p.

LONGER, M. A.; ROBINSON, J. R. Fundamental aspects of bioadhesion. In: **Int. J. Pharm.** v. 7, p. 114-117, 1986.

MAAREL, J. R. C. **Introduction to biopolymers physics**. Singapore: World Scientific, 2008. 247 p.

MADI, N. S.; HARVEY, L. M.; MEHLERT, A.; MCNEIL, B. Synthesis of two distincts exopolysaccharide fractions by cultures of the polymorphic fungus *Aureobasidium pullulans*. **Carbohydr. Polym.** v. 32, p. 307-314, 1997.

MANNION, R. O.; MEILA, C. D.; LAUNAY, B. et al. Xanthan/locust bean gum interactions at room temperature. **Carbohydr. Polym.** v. 19, n. 2, p. 91-97, 1992.

MANO, E. B.; MENDES, L. C. **Introdução a polímeros**. 2. ed. São Paulo: Edgard Blücher, 2004. 208 p.

MARTINI, A.; BONADEO, D.; BOTTONI, G.; CARAMELL, C.; EXPOSITO, P.; GAZZANIGA, A.; MERLO, M.; MUGETTI, L.; R. ORLANDI & S. ROSSI. Bioadhesives: rationale, state of the art and therapeutic potential. **Boll. Chim. Farm.** n. 134, p. 595-603, 1995.

MAYER, L.; BASTOS, C. P.; MICHELS, R. A.; VENDRUSCOLO, C. T.; MOURA, A. B. Produção de biopolímero xantana por cepas *Xantomonas axonopodis* pv. *Phaseo-li*. **Anais do XX Congresso Brasileiro de Ciências e Tecnologia de Alimentos**. Curitiba, 2006.

MISTRY, I.; KRULL, I.; GRINBERG, N. **Size exclusion capillary electrochromatography separation of polysaccharides using polymeric stationary phases**. Boston, v. 24, n. 11, p. 1753-1763, jun., 2003.

MITCHELL, J. R. **Polysaccharides in food**. London: Mitchell, J. R., 1979. p. 51-71.

MONSAN, P.; BOZONNET, S.; ALBENNE, C.; JOUELA, G.; WILLEMOT, R. M.; REMAUD-SIMÉON. Homopolysaccharides from lactic acid bacteria. **International Dairy Journal**. v. 2, p. 673-683, 2001.

MORTAZAVI, S. An in vitro assessment of mucus/mucoadhesive interactions. **Int. J. Pharm.** n. 124, p. 173-182, 1995.

NEAG, C. M. Coating characterization by thermal analysis. In: AMERICAN SOCIETY TESTING AND MATERIAL. **ASTM n. 17**. Westconshocken: ASTM. p. 841-863, 1995.

NEEDLEMAN, I. G. & F. C. SMALES. In vitro assessment of bioadhesion for periodontal and buccal drug delivery. **Biomaterial**. v. 16, p. 617-624, 1995.

NISHINARI, K.; DOI, E. **Food hydrocolloids: structures, properties and functions**. New York: Plenum Press, 1993. 510 p.

NOVARTIS, Co. **OTC product:** gas-x thin strips. Disponível em: <<http://www.britannica.com/bps/addtionalcontent/18/25249992>>. Acesso em: 12 dez. 2009.

NUSSINOVITCH, A. **Hydrocolloids applications**. New York: Chapman & Hall. n. 8, 1997. p. 140-151.

ORDÓÑEZ, J. A. **Tecnologia de alimentos**. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 66-69.

ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; MANSUR, H. S. **Biomateriais: fundamentos & aplicações**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006. 538 p.

PEPPAS, N. A.; MIKOS, A. G. Bioadhesive analysis of controlled release systems. An experimental method for testing the adhesion of microparticules with mucus. **J. Controlled Release**, n. 12, p. 31-37, 1990.

_____ P. A. BURRY. Mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. **J. Pharm. Pharmacol.** n.46, p. 86-90, 1994.

_____ J. J. SHALIN. **Biomaterials**. v. 17, p. 1553- 1561, 1996.

PEREIRA, M. M. **Conceitos básicos da ciência dos materiais: biomateriais - fundamentos & aplicações**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006. p. 29.

PRADELLA, J. G. C. **Biopolímeros e intermediários químicos: subsídios para elaboração de políticas de biotecnologia industrial no Brasil; relatório técnico n. 84**. São Paulo: CGEE, 2006. p. 205-396.

RATHBONE, M. J.; DRUMMOND, B. K.; TUCKER. The oral cavity as a site for systemic drug delivery. In: **Advance Drug Delivery Review**, n. 13, p. 1-22, 1994.

_____ PONCHEL, G.; GHAZALI, F. A. Systemic oral mucosal drug delivery systems. In: **Oral mucosal drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1996. p. 241-284.

RHIN, J. W. **Food science and biotechnology: characteristics of pullulan**, v. 12, n. 2, 2003. p. 161-165.

RIELLY, C. D. **Food rheology**. In: Chemical engineering for the food industry. London: Blackie Academic and Professional, 1997. p. 195-233.

ROBINSON, G.; ROSS- MURPHY, S. B.; MORRIS, E. R. **Carbohydrate Research**. v. 107, p. 17-32, 1982.

ROOS-MURPHY, S. B. **Physical Techniques for the study of food biopolymers**. Northern Ireland: Chapman & Hall, 1994. 450 p.

ROOS, Y. H. **Phase transitions in foods**. San Diego: Academic Press, 1995. 360 p.

_____ Characterization of food polymers using state diagrams. **J. Food Engineering**. v. 24, n. 3, p. 339-360, 1995.

ROSALAM, S.; ENGLAND, R. Review of xanthan gum production from unmodified starches by *Xanthomonas campestris sp.* **Enzyme and Microbial Technology**. New York, v. 39, n. 2, p. 197-207, 2006.

SALAMAT MILLER, N.; CHITTANG, M.; JOHNSTON, T. P. The use of mucoadhesive polymer in buccal drug delivery. In: **Advance Drug Delivery Reviews**. v. 57, p. 1666-1691, 2005.

SAVIC´, S. S.; PANTELIC´, R. D.; GANJIC´, R.; ISIC´, G. Holographic fabrication of periodic microstructures in dichromated pullulan. **Acta Physica Polonica**. Belgrade, v. 5, n. 112, 2007.

SENEL, S.; HINCAL, A. A. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. **J. Cont. Rel.** v. 72, p. 133-144, 2001.

SHACKELFORD, J. F. **Ciência dos materiais**. 6. ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2008. 556 p.

SHARMA, C. P.; REKHA, M. R. **Trend's biomaterial & artificial Organs**. [S.l.], v. 20, n. 2, p. 116-122, 2007.

SMART, J. D. An in vitro assessment of some mucosa adhesive dosage forms. **Int. J. Pharm.** v. 73, p. 69-74, 1991.

_____ The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. In: **Adv. Drug Deliv. Reviews**, n. 57, p. 1556-1558, 2003.

SMITH, I. H.; SYMES, K. C.; LAWSON, C. J. Influence of the pyruvate content of xanthan on macromolecular association in solution. **Int. J. Biol. Macromol.** n. 3, p. 129, 1981.

SQUIER, C. A.; WERTZ, P. W. Structure and function of the oral mucosa and implications for drug delivery. In: RATHABONE, M. J. **Oral mucosal drug delivery.** New York: Marcel Dekke, 1996. p. 27-49.

STANKOVIC, I. Pullulan chemical and technical assessment. In: **JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES**, 65 th., 2005.

STINGELE, F.; VICENT, S. J. F.; FABER, E. J.; NEWELL, J. W.; KAMBERLING, J.; NEESER, J. R. Introduction of the exopolysaccharide gene cluster from *Streptococcus thermophilus SFI 6* into *Lactococcus lactis MGI 363*: production and characterization of an altered polysaccharide. **Molecular Microbiology.** v. 32, p. 1287-1295, 1999.

STREDANSKY, M.; CONTI, E.; NAVARINI, L.; BERTOCCHI, C. Production of bacterial exopolysaccharides by solid substrate fermentation. **Process Biochemistry.** v. 34, p. 581-587, 1999.

SUGIMOTO, K. Pullulans production and applications. **J. Ferment. Assoc. Japan.** Japan, v. 36, n. 2, p. 98-108, 1978.

SUTHERLAND, I. W. Microbial exopolysaccharide synthesis. In: SANDFORD, P. A.; LASKIN, A. **Extracellular microbial polysaccharides.** USA: American Chemical Society, p. 40-57, 1998.

TAKO, M. Synergistic interaction between a deacylated xanthin and galactomannan. **Carbohydr. Polym.** v. 16, p. 239-252, 1991.

TENCATE, A. R. **Histologia bucal:** desenvolvimento, estrutura e função. 2. ed. São Paulo: Guanabara, v. 3, 1985. p. 35-46.

VAN KRANENBURG, R.; MARUGG, J. D.; VAN SWAM, I. I.; WILLEM, N. J.; DE VOS, W. M. Molecular characterization of the plasmid encoded eps gene cluster essential for exopolysaccharide biosynthesis in *Lactococcus lactis*. **Molecular Microbiology,** v. 24, p. 387-397, 1997.

VAN VLACK, L. H. **Elements of material science and engineering**. 7. ed. Canada: Pearson Education, 1996. 427 p.

VEILLARD, M.; ANTONY, F. I. Buccal and gastrointestinal drug delivery systems. In: ROBERT GURNY AND HANS E. JUNGINGER. **Bioadhesion-Possibilities and future trends**. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh, 1990. p. 124-139

VIANA, H. M. **Aditivação de polímeros-plastificantes**. São Paulo: grupo de pesquisa em engenharia de materiais-FAENG, 2009.

VOYUTSKII, S. S. Autoadhesion and adhesion of high polymers. **Polymer Review**. New York: John Wiley & Sons, v. 4, 1963. p. 272.

WHITE, G. W.; CAKEBREAD, S. H. The glassy state in certain sugar-containing food products. **Journal of Food Technology**, v. 1, n. 1, p. 73-82, 1996.

WILEY, B. J.; BALL, D. H.; ARCIDIACONO, S. M.; SOUSA, S.; MAYER, J. M. and KAPLAN, D. L. Control of molecular weight distribution of the biopolymer pullulan produced by *Aureobasidium pullulans*. **J. Environment Polymer Degrad**, v. 1, n. 1, p. 3-9, 1993.

WILLIAMS, P. A. **Handbook of plasticizers**. Toronto: Chemtec publishing, 2005. p. 177.

_____PHILLIPS, G. O. **Gums and stabilizers for the food industry**. Oxford: University Press. v. 13, 2002. p. 91-101.

WYPYCH, G. **Handbook of plasticizers**. Toronto: Chemtec publishing, 2005. p. 687.

YALPANI, M. Industrial polysaccharides: genetic engineering property, relations and application. **Elsevier**, Amsterdam, v. 3, p. 311, 1987.