



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

PEDRO GOMES DA SILVEIRA NETO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE
FILMES POLIMÉRICOS DE QUITOSANA COM SINVASTATINA**

CAMPINA GRANDE

Abril 2016

PEDRO GOMES DA SILVEIRA NETO

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE FILMES
POLIMÉRICOS DE QUITOSANA COM SINVASTATINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno

CAMPINA GRANDE

ABRIL 2016

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

S587d Silveira Neto, Pedro Gomes da.

Desenvolvimento e caracterização físico-química de filmes poliméricos de quitosana com sinvastatina [manuscrito] / Pedro Gomes da Silveira Neto. - 2016.

31 p. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2016.

"Orientação: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Departamento de Farmácia".

1. Quitosana. 2. Espectroscopia de infravermelho. 3. Difração de raios-X. I. Título.

21. ed. CDD 615.1

PEDRO GOMES DA SILVEIRA NETO

**Desenvolvimento e caracterização físico-química de filmes poliméricos de quitosana com
sinvastatina**

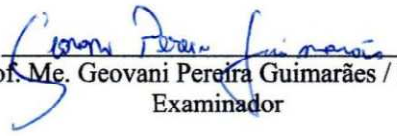
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do grau
de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 24/05/2016.



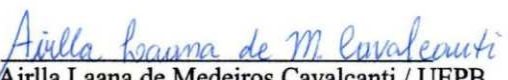
Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno/ UEPB

Orientador



Prof. Me. Geovani Pereira Guimarães / UEPB

Examinador



Me. Airla Laana de Medeiros Cavalcanti / UEPB

Examinadora

AGRADECIMENTOS

Primeiro a Deus por me dar sabedoria, por toda proteção e discernimento que me fizeram crescer e, no tempo Dele, sempre ter atitude e fé para dar o próximo passo.

À minha mãe (Maria do Socorro Monteiro da Silveira) e meu pai (Ademir Gomes da Silveira), pelo amor dado a mim durante todo esse tempo de vida, pela paciência e confiança e também por todos os ensinamentos cedidos que me fez ser um Homem de caráter, dignidade e responsabilidade.

Ao meus irmãos e todo o restante da minha família por toda força, carinho, torcida e também por serem essenciais em minha vida.

Ao meu orientador **Prof. Dr. BOLÍVAR P.G DE L. DAMASCENO** por ter me dado oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa e também por me cobrar sempre com os trabalhos da pesquisa, pois sem essa cobrança eu não teria comprometimento com ela. Muito obrigado mesmo!

Ao meu grande amigo e parceiro de pesquisa **NATAN EMANUELL DE SOBRAL E SILVA** meu “segundo orientador”, pela amizade sincera que construímos, pelas conversas queridas durante os experimentos que foram de suma importância para a realização desse trabalho.

Aos colegas de turma (principalmente Fabricio, Hervesson, Vanessa, Layla, Karoline, Suenia, Vandiará e Aleska) pela amizade criada nos cinco anos de curso e pela ajuda me dada nos momentos ruins passados durante esse tempo.

A Rossandra Luna Ferreira minha namorada por estar ao meu lado me dando força durante todo esse tempo.

Aos professores que contribuíram de forma direta ou indiretamente para a construção do meu saber.

Ao Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDLCPF), e a todos que o compõem pela oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

Caracterização físico-química de filmes poliméricos de quitosana com sinvastatina

SILVEIRA NETO, Pedro Gomes da.

RESUMO

A quitosana é um polissacarídeo derivado da quitina, amplamente distribuído na natureza, além de ser biocompatível e biodegradável, apresenta propriedades filmogênicas e exibe capacidade de melhorar propriedades de dissolução e biodisponibilidade de fármacos fracamente solúveis em água, como a sinvastatina. Visto isso, objetivou-se o desenvolvimento e caracterização físico-química de um sistema na forma de filme, constituído de quitosana e sinvastatina. Para o desenvolvimento dos filmes, utilizou-se método sol-gel e a caracterização físico-química foi composta pelos ensaios de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difração e raios-X (DRX) e técnicas termoanalíticas como a termogravimetria (TG) e calorimetria diferencial exploratória (DSC). Nos resultados do FTIR pôde-se inferir que as interações intermoleculares entre a quitosana e sinvastatina sugeriram a incorporação do fármaco no sistema, fato confirmado nas análises de DRX e análise térmica que mostraram a presença do fármaco no estado amorfo no interior do retículo polimérico. Através da caracterização físico-química foi possível compreender as interações físico-químicas da incorporação da sinvastatina em filmes de quitosana. Analisando-se o conjunto de técnicas utilizadas, observa-se a modificação das características de cristalinidade do fármaco no sistema. Fato que pode vir a melhorar sua solubilidade aquosa, facilitando a incorporação da sinvastatina no filme polimérico (hidrofílico). Portanto, pode-se concluir que a sinvastatina foi incorporado de forma satisfatória no retículo polimérico de quitosana, bem como o filmes obtido não apresentaram cores ou características diferentes que fossem significativas, apresentando características semelhantes, indicando que a metodologia proposta (método sol-gel) foi adequada para o desenvolvimento desses sistemas a partir dos dois fornecedores de quitosana.

Palavras-chave: Análise térmica; Espectroscopia de infravermelho; Difração de raios-X.

1 INTRODUÇÃO

Curativos formam um importante segmento do mercado mundial de produtos médicos e farmacêuticos. No passado, sua função primária era a de permitir a evaporação dos exsudatos e prevenir a entrada de bactérias na ferida. Contudo, percebeu-se o ambiente anaeróbio causado por esses curativos propiciava infecção por diversos tipos de patógenos, além de introduzir corpos estranhos na ferida causando respostas inflamatórias, atrasando a cura e, algumas vezes, levando à formação de granulomas ou abscessos (BOATENG et al., 2008).

Curativos modernos, por outro lado, baseiam-se no conceito de criar um ambiente ótimo para a movimentação das células epiteliais, para promover o fechamento da ferida. Tais condições ótimas incluem um ambiente úmido ao redor da lesão, circulação efetiva de oxigênio para ajudar na regeneração das células, dos tecidos e reduzir a quantidade de bactérias (BOATENG et al., 2008). Outras características importantes e que devem ser consideradas são a aderência à ferida, a porosidade, a macroestrutura e as dimensões do curativo, suas propriedades mecânicas, a taxa de biodegradação e a ausência de antigenicidade (RATNER et al., 2004).

As lesões na pele são comumente tratadas por curativos, que variam de acordo com forma, material de produção, estrutura e conforme a aplicação desejada. Alguns curativos usados nesses tratamentos são biodegradáveis e de ação temporária, os quais são degradados e absorvidos pelo organismo ao longo do processo de cicatrização, sem ser necessária a sua remoção (GOMES NETO et al., 2015).

Um dos materiais que podem ser empregados na produção desses curativos são os biopolímeros que apresentam capacidade de biodegradação, como a quitosana (QTS) (GOMES NETO et al., 2015). Esse biopolímero não causa alergia, pode ser empregado como anticoagulante, é biodegradável, biocompatível, possui propriedades antibacterianas e muco adesivas, essa última característica citada da quitosana que lhe confere facilitar a penetração de molécula de fármacos pelas barreiras cutâneas (JANEGITZ et al., 2007; CARVALHO et al., 2011; HE et. al., 1998,; MARTÍNEZ CAMACHO, 2010). Esse copolímero também apresenta a capacidade de melhorar a dissolução e biodisponibilidade de fármacos fracamente solúveis em água, como no caso da sinvastatina (SINV) (SAKKINEN et al., 2004).

A SINV é uma estatina hipolipêmica que apresenta propriedades anti-inflamatórias, pela redução dos níveis de alguns mediadores químico envolvidos no processo inflamatório. Isso ocorre devido a esse fármaco inibir a enzima Hidroxi-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA redutase) durante a síntese do colesterol, o mecanismo de ação da atividade anti-

inflamatória não é bem esclarecido, mas sabe-se que a inibição da enzima HMG-CoA redutase impede a formação de isoprenóides como geranyl geranyl pirofosfato GGPP e farnesil pirofosfato (FPP), os quais estimulam a inflamação por via de segundos mensageiros intracelulares (ADAMI, 2013).

Esta estatina é a segunda mais potente e a mais prescrita no Brasil, caracterizada como um pó branco, cristalino, não higroscópico, com ponto de fusão na faixa de 135 a 138 °C, insolúvel em água (0,03 g/L) e solúvel em clorofórmio (610 g/L), metanol (200 g/L), etanol (160 g/L), apresenta log P igual a 4,68 e pKa = 4,18 (YOSHINARI et al, 2007). Devido a essas propriedades físico-químicas, pertence à classe II do Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), ou seja, é uma substância de baixa solubilidade e alta permeabilidade (AMIDON, 1995; GRAESER et al., 2008).

Existem vários recursos técnicos que podem ser utilizados na tentativa de melhorar a solubilidade de fármacos de classe II do SCB, como por exemplo a inclusão desses fármacos de baixa solubilidade em sistemas poliméricos, como em filmes de quitosana e/ou modificações nas características de cristalinidade e, por conseguinte, melhorar a dissolução desse fármaco e assim facilitar sua liberação (CHEN et al., 2013).

Dessa forma, o desenvolvimento de um filme polimérico de QTS incorporado com SINV pode ser promissor para tratamento de processos inflamatórios na pele, com isso, esse trabalho tem como objetivo o desenvolvimento desses filmes e sua caracterização físico-química.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Quitosana

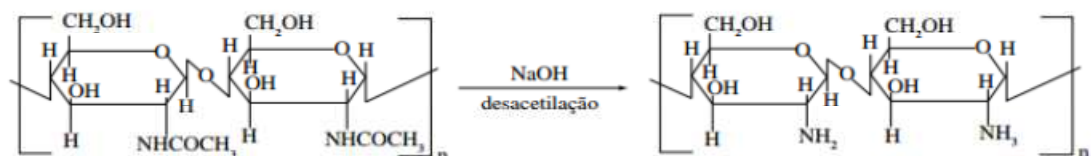
A QTS é um copolímero biodegradável, atóxico, biocompatível que vêm sendo explorada em aplicações industriais e tecnológicas há praticamente setenta anos. Sua estrutura é constituída por unidades de 2-acetamido-2-deoxi-Dglicopiranosose e 2-amino-2- desoxi-D-glicopiranosose unidas por ligações glicosídicas $\beta(1-4)$ (AZEVEDO; 2007).

É um polissacarídeo, muito parecido estruturalmente com a celulose, diferindo-se por grupos funcionais. Na quitosana temos os grupos amino ($-NH_3$) disposto na estrutura do hidrocarboneto e na celulose encontramos hidroxilas ($-OH$), a presença do grupamento amino na QTS confere uma propriedade diferenciada em relação à celulose, pois esse grupamento torna-se protonado em meio ácido diluído e, com isso, o polímero torna-se solúvel sendo denominado polímero catiônico (AZEVEDO, 2007).

A QTS é obtida a partir da reação de N-desacetilação da quitina, segundo biopolímero mais abundante na natureza, sendo extraída do exoesqueleto de insetos, alguns fungos e crustáceos na sua maioria. (GOMES NETO et al., 2015). Esse polímero Foi descoberta em 1859 por Rouget, após reação química da quitina com Hidróxido de potássio (KOH) concentrado e altas temperaturas, nomeando-a como “*quitina modificada*”. Em 1894, Hoppe-Seyler, ignorando o trabalho de Rouget, o nomeou como polímero de quitosana (SILVA, 2015).

A execução da reação química de N-desacetilação da quitina (Figura 1), através do emprego de soluções concentradas de hidróxido de sódio (NaOH) e de temperaturas elevadas, para a produção de QTS, é considerada um aspecto importante na utilização comercial deste polímero. Essa reação deve ser realizada de maneira adequada, para que ao fim do processo seja obtido o polímero com alto grau de pureza, sobretudo isento de contaminantes como proteínas, endotoxinas e metais tóxicos. As condições utilizadas como concentração de NaOH, temperatura e o tempo de reação, determinam a massa molar média e o grau de desacetilação médio da quitosana obtida (WU, 2008).

Figura 1: Reação de desacetilação da quitina formando quitosana (Wu, 2008).



Quando a quitina atinge o grau de desacetilação em cerca de 50 %, ela torna-se solúvel em meio ácido aquoso e é chamada de QTS. (SILVA, 2015)

A QTS é caracterizada como uma base fraca, apresentando valor de pKa do resíduo D-glicosamina cerca de 6,5, sendo, assim, insolúvel em meios neutro e alcalino, seu valor de pKa dependerá da massa molar e da densidade de carga do polímero por ser considerado um polieletrólito catiônico e, portanto, dependerá da extensão de neutralidade dos grupos carregados e do grau de desacetilação médio da amostra (JIANG, 2003; VAN DEN BROEK et al., 2015).

Esse biopolímero é insolúvel em água, bases, álcool e acetona, sendo completamente solúvel em soluções de alguns ácidos orgânicos (JANEGITZ et al., 2007). O solvente mais usado em sua solubilização é o ácido acético diluído. Sua solubilidade ocorre devido à protonação do grupo amina da posição C-2 da unidade D-glucosamina, sendo convertido para um polieletrólito (SILVA, 2015).

Os principais grupos funcionais reativo da QTS são três: dos quais dois são grupos hidroxila um primário e um secundário e nas posições C(3) e C(6) e um grupo amino na posição C(2) (KIM et al., 2008).

Analisando o estado sólido da QTS, ela é considerada como um polímero semicristalino, pois através de experimentos de difração de raios-X foram encontradas quatro tipos de formas polimórficas do polímero, dos quais três formas são hidratadas e uma anidra (VINSOVA; VAVRIKOVA, 2008).

A QTS é um biopolímero que apresenta importantes propriedades biológicas tais como baixa toxicidade, não causa alergia, pode ser empregado como anticoagulante, é biodegradável, biocompatível e possui propriedades antibacterianas (JANEGITZ et al., 2007; CARVALHO et al., 2011). Fraga e colaboradores (2006) atribui sua biodegradabilidade ao fato de ser metabolizada por enzimas humanas, principalmente a lisozima.

Além dessas propriedades, outra tem atraído a atenção de cientistas farmacêuticos, que é a propriedade bio/mucoadesividade da QTS. Devido a sua protonação em certos pH fisiológicos, a quitosana pode interagir eletrostaticamente com as cargas negativas de superfícies celulares, abrindo junções, resultando em uma reorganização estrutural das proteínas associadas às junções oclusivas (HE, et. al. 1998), caracterizando o mecanismo de bioadesividade. Mais especificamente, quando a interação é restrita à camada mucosa, o termo mucoadesividade é empregado.

Este potencial para a aplicação bio/mucoadesiva, tem sido adicionalmente reforçado

por sua capacidade de abrir transitoriamente as junções oclusivas entre as células epiteliais, permitindo o transporte intercelular de fármacos, peptídeos, proteínas, vacinas e DNA, sendo, portanto, considerada um promotor de absorção (MARTÍNEZ CAMACHO, 2010).

Na indústria farmacêutica apresenta aplicação bem diversificada, como por exemplo: utilizada em pasta de dente, lágrimas artificiais e filmes para curativo (CARVALHO et al., 2011; TAN et al., 2011). O biopolímero quitosana pode ser modificado fisicamente, sendo uma das vantagens mais interessantes a sua grande versatilidade em ser preparado em diferentes formas, tais como pós, flocos, microesferas, nanopartículas, membranas ou filmes.

Na área da tecnologia farmacêutica, a QTS vem sendo também utilizada na produção de sistemas membranas muco/adesivos, isso se dá devido ser um polímero biocompatível e biodegradável (biodegradável por lisozima) gerando composto atóxico, não imunogênico e não carcinogênico, que são totalmente eliminados pelo organismo, tornando esse polímero interessante e versátil para a preparação de um sistema membrana com o intuito de incorporar fármacos com potencial anti-inflamatório para aplicação tópica (HAAS, 2012).

2.2 Filmes de Quitosana

De uma maneira geral, pode-se definir uma membrana como uma barreira fina, com propriedade seletiva ao transporte de matéria e energia entre duas fases (TRINDADE NETO, 2008). Uma técnica simples para o preparo de membranas de QTS é a simples evaporação do solvente de uma solução desse polímero sobre uma placa de vidro, produzindo, geralmente, filmes flexíveis e resistentes. A presença de ligações de hidrogênio inter e intramoleculares são responsáveis pelas propriedades de formação dos filmes (LIMA, 2010; VAN DEN BROEK et al., 2015).

A produção de membranas poliméricas pode ser obtida de diferente forma, tais como por adaptação de métodos empregados na produção de nano filmes, adaptado do método de deposição em camada *layer-by-layer*, que consistem na imersão de um substrato carregado eletricamente em uma solução diluída de um polieletrólito com carga oposta, esse substrato inicial pode ser a um processo de lavagem inicial e, em seguida, uma nova imersão numa nova solução de polieletrólito de carga contrária ao do primeiro, então esse processo repetido na sequência citada leva a adsorção de polieletrólitos formando membranas com multicamadas (GOMES NETO et al., 2015).

Ao associarmos as características que fazem da QTS um potencial agente liberador de fármacos e aquelas relacionadas às suas propriedades reparadoras teciduais, vislumbra-se os

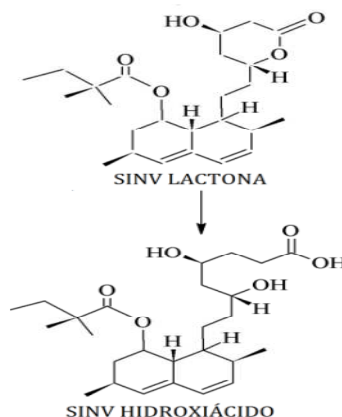
biomateriais dela obtidos para reparação tecidual. Sistemas formados com fármacos (com atividade anti inflamatória e/ou atividade cicatrizante) que ajam em sinergismo com a QTS e se mostrem compatíveis, surgem como oportunidades de pesquisas nessa área (ISSA et al., 2006).

2.3- Sinvastatina

Sinvastatina é um fármaco pertencente à classe das estatinas sendo classificada como hipolipemiante, utilizada para o tratamento de cardiopatia isquêmica e de hipercolesterolemia estabelecida pela Política Nacional de Medicamentos do Governo Brasileiro na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME.

Esse fármaco é comercializada na forma de comprimidos revestidos nas doses de 5, 10, 20, 40 e 80 mg (POLONINI et al, 2010), seu nome químico, de acordo com a IUPAC (União Internacional de Química Pura e Aplicada) é 1S,3R,7S,8S,8aR)-8-[2-[(2R,4R)-4-hydroxy-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl]ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8,8 a-hexahydro naphthalen-1-yl 2,2-dimethylbutanoate. É um composto sintético derivado a partir da molécula de lovastatina, a qual é o produto da fermentação em cultura de leveduras do fungo *Aspergillus terreus* (ASSIS, 2003; MARKMAN; PIRES ROSA; KOSCHTSCHAK. 2010). É dito como um pró-fármaco, sofrendo hidrólise enzimática do anel lactônico após a absorção formando assim o metabólito ativo como mostra a Figura 2, e age inibindo por processo competitivo e reversível a enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A redutase (HMG-CoA reductase) (MARKMAN; PIRES ROSA; KOSCHTSCHAK. 2010), enzima esta, que catalisa a síntese de colesterol endógeno, sendo assim classificada como um agente hipocolesterolêmico (POLONINI et al, 2010).

Figura 2 - Conversão da lactona inativa à ao β-hidroxiácido ativo da SINV (CEJKA et. al., 2003).



Vários estudos relatam benefícios clínicos associados à terapia com a SINV que são independentes da redução de colesterol, são os chamados efeitos pleiotrópicos. Esses efeitos incluem promoção de síntese de óxido nítrico endotelial, redução na produção de espécies reativas de oxigênio, estabilização das placas ateroscleróticas, redução no crescimento de células musculares lisas que ocorre no processo aterosclerótico. Há ainda efeitos relacionados com atividade anti-inflamatória local, como redução na liberação de citocinas inflamatórias, redução na adesão leucocitária e redução na proliferação de macrófagos (CHOPRA et al., 2007; CHU et al., 2012; XAVIER et al., 2012; CHEN et al., 2013; BHALLA et al., 2014).

Alguns estudos clínicos mostraram que a sinvastatina apresentou propriedades anti-inflamatórias, pela redução dos níveis de alguns mediadores inflamatórios como a proteína C-reativa, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α), proteína quimiotática de monócitos (MCP-1) e a interação leucócito-endotélio (ADAMI et al., 2012; JAISWAL; SONTAKKE, 2012; ZHAO et al., 2014). Embora a ação anti-inflamatória ainda não seja completamente entendida, pode ocorrer uma inibição de uma variedade de substâncias inflamatórias chamadas isoprenóides, os quais são formados durante a biossíntese endógena do colesterol (KIM et al., 2007; CHU et al., 2012).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

Quitosana Sigma-Aldrich® (Baixa densidade e Grau de desacetilação-GD de 85%), Missouri, EUA; Quitosana Phytomare® (Alta densidade e GD de 75%), Santa Catarina, Brasil; Álcool etílico absoluto, ácido acético e hidróxido de sódio com grau analítico; O fármaco utilizado, sinvastatina Viafarma®, Santa Catarina, Brasil.

3.2- Métodos

3.2.1 Desenvolvimento dos filmes de quitosana

Para o desenvolvimento do filme utilizou-se o método sol-gel, adaptado de LIMA 2010; EPURE, 2011. De início houve a dissolução de duas marcas diferentes de quitosanas (quitosanas Sigma-Aldrich® e Phytomare®) em ácido acético 1%, colocadas sob agitação magnética por 24h. As soluções resultantes foram filtradas a vácuo e 5 mL dessas soluções foram colocados em placa de Petri para formação dos filmes brancos (denominados FB1 para

quitosana Sigma-Aldrich[®] e FB2 para Quitosana Phytomare[®]). Para a incorporação da sinvastatina nos filmes, esta foi previamente dissolvida em álcool etílico P.A nas quantidades de 10 e 20 mg, formando assim soluções etanólicas de concentração 10 mg/mL e 20 mg/mL de SINV. Com isso, 1 mL de cada solução foi adicionado à 5 mL da solução de ambas quitosanas, prosseguindo-se com a secagem na incubadora shaker orbital sob 40 rpm de rotação à 50°C. Sobre os filmes obtidos, foram adicionada uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 4% para neutralização do ácido residual. Lavados posteriormente com água destilada até atingir o pH 7,0 e secos em temperatura ambiente por 48h, obtendo assim os filmes da Sigma-Aldrich[®] nas concentrações de 10 mg e 20 mg (F110 e F120, respectivamente) e os filmes Phytomare[®] nas mesmas concentrações, denominados F210 e F220.

Quadro 1: identificação da amostra:

Amostra	SINV	Fornecedor da QTS
FB1	-	QTS Sigma-Aldrich [®]
FB110	10mg	-
FB120	20mg	-
FB2	-	QTS Phytomare [®]
FB210	10mg	
FB220	20mg	

3.2.2 Caracterização físico-química dos filmes obtidos

3.2.2.1- Espectroscopia na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A análise de espectroscopia de infravermelho da SINV e dos FPQ foi realizada utilizando um espectrômetro Spectrum 400 FT-IR/FT-NIR *Spectrometer* (Perkin Elmer[®], Boston, Massachusetts, EUA). Bandas de absorção características foram utilizadas para analisar o fármaco e os filmes. As amostras de pó de SINV (cerca de 1 mg) foram adicionadas a 100 mg de Brometo de potássio (KBr), sob uma pressão de 1×10^7 Pa. Já os filmes foram colocados sobre a placa de aço e analisados diretamente na varredura de 4000 a 650 cm^{-1} (LIMA, 2010; RAO et al., 2014).

3.2.2.2 Difração de raios X (DRX)

As amostras foram submetidas à análise por difração de raios X (DRX), através de um difratômetro de raios X Shimadzu[®] (modelo XRD 6000) com varredura angular $5^\circ < 2\theta < 60^\circ$, na montagem de Bragg-Brentano, sistema θ - 2θ , utilizando-se radiação de Cu ($k\alpha_1$) com varredura no passo de 0,02 (2θ), com intervalo de 0,6 segundo para cada amostra (UYGUN et al., 2010).

3.2.2.3 Análise Termogravimétrica (TG)

As curvas termogravimétricas (TG) da SINV e dos FPQ foram obtidas em um módulo termogravimétrico TGA 4000 (*Perkin Elmer*[®], Boston, Massachusetts, EUA), na razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ até 900°C , partindo da temperatura ambiente. Utilizou-se atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 20 mL min^{-1} . Foi utilizado massa de $5,00 \pm 0,05 \text{ mg}$ acondicionada em cadinho de alumina para cada amostra. A calibração do equipamento foi realizada com padrão de oxalato de cálcio (OLIVEIRA, et al., 2010).

3.2.2.4. Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

As curvas de DSC dos filmes desenvolvidos foram obtidas em um módulo Calorimétrico Exploratório Diferencial DSC modelo 8500 (*Perkin Elmer*[®], Boston, Massachusetts, EUA). Analisadas na razão de aquecimento de $10^\circ\text{C min}^{-1}$ até a temperatura de 400°C . Utilizou-se atmosfera de nitrogênio, com fluxo de 50 mL min^{-1} . O DSC Q20 foi calibrado para a temperatura utilizando como padrões os pontos de fusão do índio (PF= $156,6^\circ\text{C}$) e zinco metálico (PF= $419,5^\circ\text{C}$) com pureza de 99,99%. A calibração para energia foi feita com base na entalpia de fusão do índio metálico ($\Delta H_{\text{Fusão}} = 28,54 \text{ Jg}^{-1}$) (OLIVEIRA, et al., 2010).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Obtenção dos filmes

A Figura 3 e 4 mostra, respectivamente os filmes obtido sem o fármaco (filmes A- referente ao branco Sigma-Aldrich® e filmes B- branco Phytomare®) e filmes contendo sinvastatina na concentrações de 20 mg. Durante o processo de produção dos filmes foi observado uma maior dificuldade de filtração com relação a solução de Quitosana da marca Phytomare® por apresentar maior quantidade de impurezas e com isso essa solução apresentou-se um pouco mais escura que a solução de quitosana da marca Sigma-Aldrich® mais ao fim do processo ambos os filmes apresentaram cores amareladas.

Figura 3: filmes brancos de quitosana (A) Sigma-Aldrich® e (B) de quitosana Phytomare®

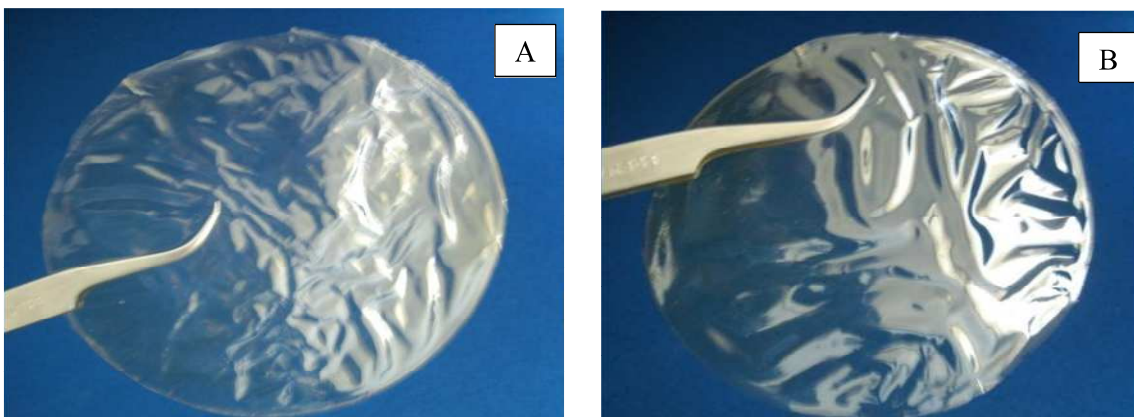
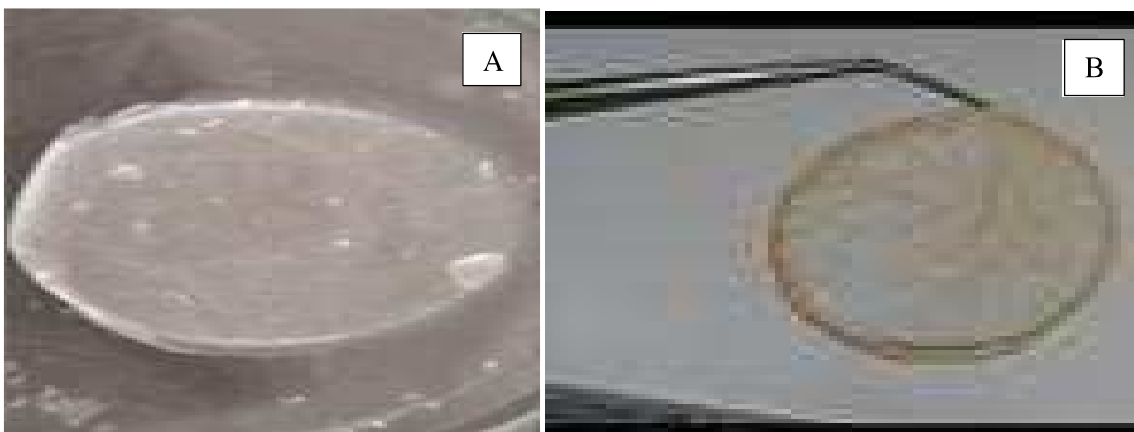


Figura 4: filmes de quitosana incorporado com SINV (A) Sigma-Aldrich® e (B) quitosana Phytomare®.



Os filmes incorporados com sinvastatina se mostraram semelhantes aos não

incorporados, pois apresentaram coloração amareladas de difícil fragmentação e sem cheiro diferente, isso pode ter acontecido devido a volatilização do álcool etílico durante o processo de secagem do mesmo. Pois durante a incorporação foi visualizado turvação da soluções preparatória dos filmes, como se pode notar na figura 4. Resultado condizente ao de Lima (2010) quando incorporou insulina em um filme de quitosana, não houve alterações consideráveis entre os filmes incorporados e os filmes brancos, mantendo-se dessa forma características importantes como a elevada resistência mecânica e as rugosidades peculiares aos filmes.

4.2 Caracterização físico- química

Os espectros de infravermelho relativos aos FPQ são mostrados na Figura 5 e 6, e os principais valores de absorbância de FTIR, que caracterizam estrutura dos FPQ estão resumidos na Tabela 1.

Figura 5: Espectros de infravermelho dos FPQ.

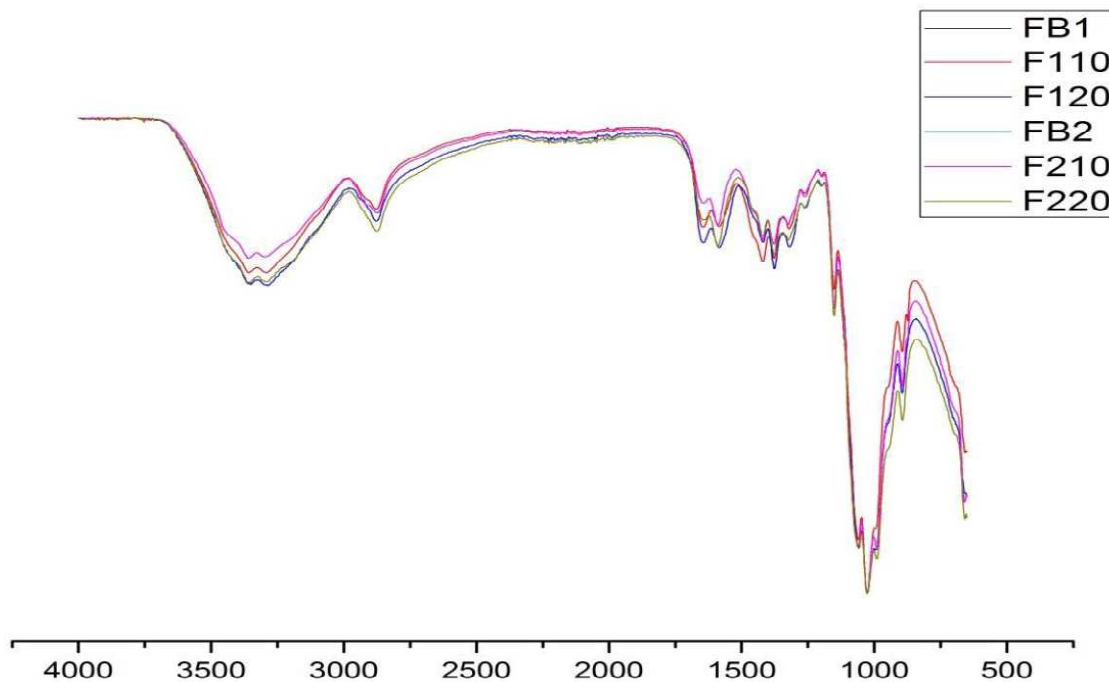


Figura 5: Espectros de infravermelho dos FPQ separado.

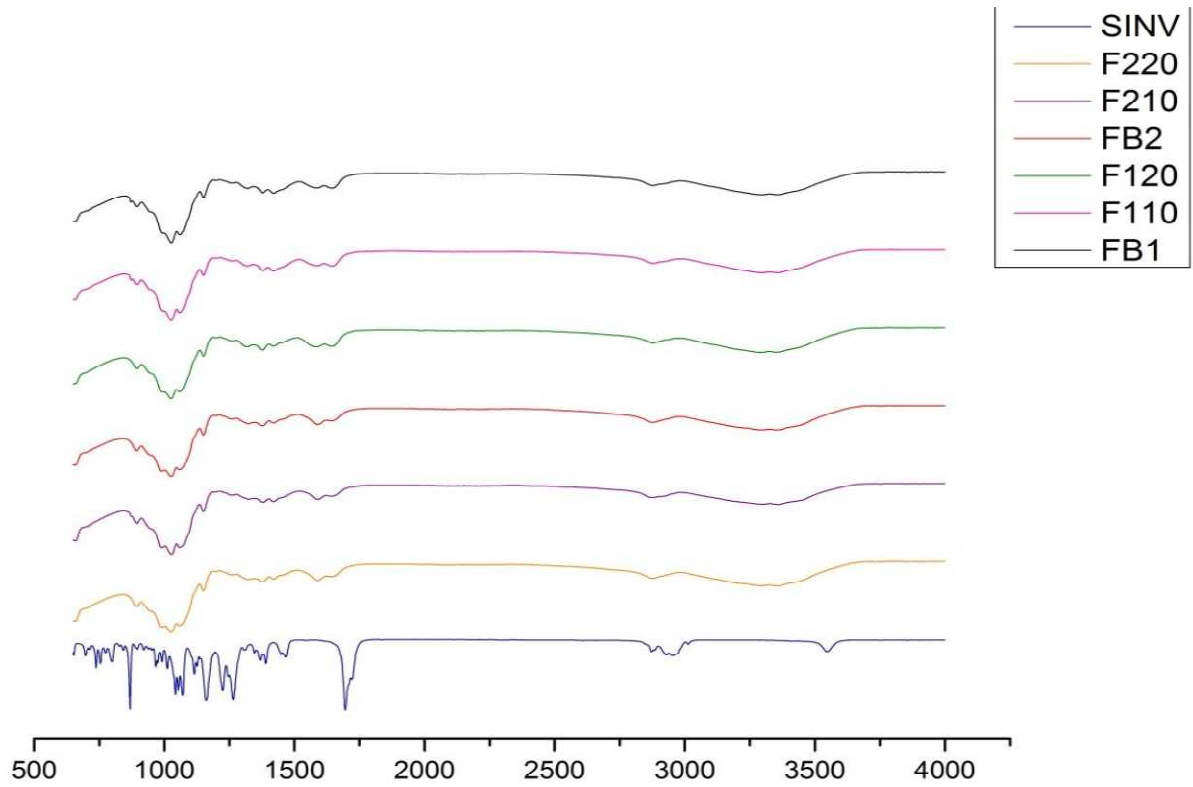


Figura 7: Espectros de infravermelho da SINV.

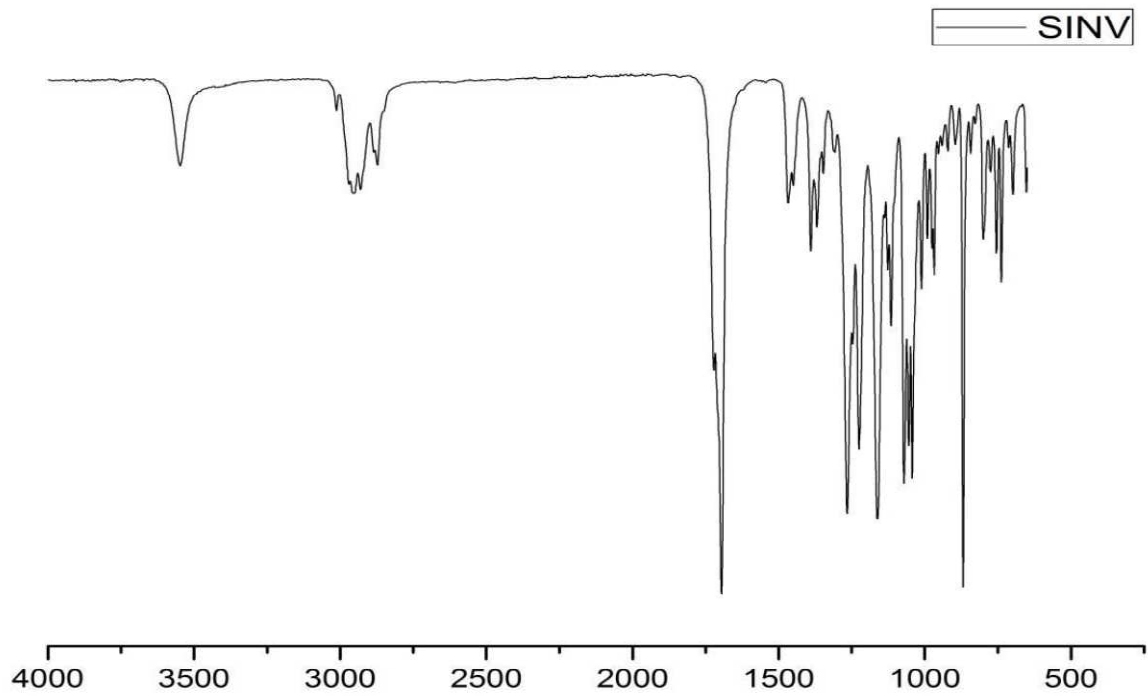


Tabela 1: Principais valores de absorvância detectados nos dos FPQ

Fonte: Adaptado de Fraga (2006), Cui et al. (2008) e Lima (2010).

FAIXA DE ABSORBÂNCIA	ATRIBUIÇÃO	ABSORÇÕES IDENTIFICADAS (CM⁻¹)
3500-3300	-Estiramento simétrico NH ₂	3363, 3354
3500-3200	- Estiramento O-H	3363, 3354, 3292
2900- 2800	- Estiramento metila e metileno	2876, 2866
1670-1640	- Estiramento C=O de Amidas	1656, 1646
1640-1560	- Deformação NH ₂	1575
1400	- Estiramento simétrico de Ác. Carboxílico	1412
1380-1370	- Deformação simétrica C-H	1372
1159	- Vibrações C-O-C	1159
1250-1000	- Estiramento C-O de álcoois e fenóis	1159, 1026,1077
1000-650	- Deformações C-H	995,894,884

Caracterizada por grupos amino livres, a estrutura química da quitosana (Figura 5 e 6) apresentou absorções médias e largas verificadas entre 3500 cm⁻¹ e 3300 cm⁻¹, podendo ser atribuídas a estiramentos N-H assimétricos e simétricos respectivamente de aminas primárias em líquidos puros, com contribuição de estiramento –OH praticamente sobreposto, presente na estrutura da quitosana na faixa de 3500-3200 cm⁻¹. Os radicais não desacetilados puderam ser identificados em cerca de 2800 cm⁻¹, pico que pode ser atribuído aos estiramentos C-H simétrico e assimétrico dos grupos metila relacionados ao carbono 6. O estiramento, C=O de amidas pode ser observado na região de 1670 cm⁻¹ e 1640 cm⁻¹ e em suas proximidades ocorre absorção média/forte e larga atribuída a estiramento nas aminas primárias. Na faixa de 1380 cm⁻¹ a 1370 cm⁻¹ ocorre uma absorção que pode ser atribuída a deformação simétrica de C-H. As vibrações C-O-C podem ser detectadas em 1159 cm⁻¹. Ente 1250cm⁻¹ e 1000cm⁻¹ pode ocorrer uma absorção atribuída ao estiramento C-O de alcoóis e fenóis (VIEIRA et al., 2014).

Costa e Mansur (2008) atribuem a presença de absorções em 1154cm⁻¹ e 896cm⁻¹ como indicativos da presença da estrutura sacarídea característica da quitosana, e as bandas 3500cm⁻¹, 1300cm⁻¹ e 1200cm⁻¹ como correspondentes aos estiramentos OH-fenol e C-N-amina primária, caracterizando os grupos funcionais da quitosana. A banda localizada

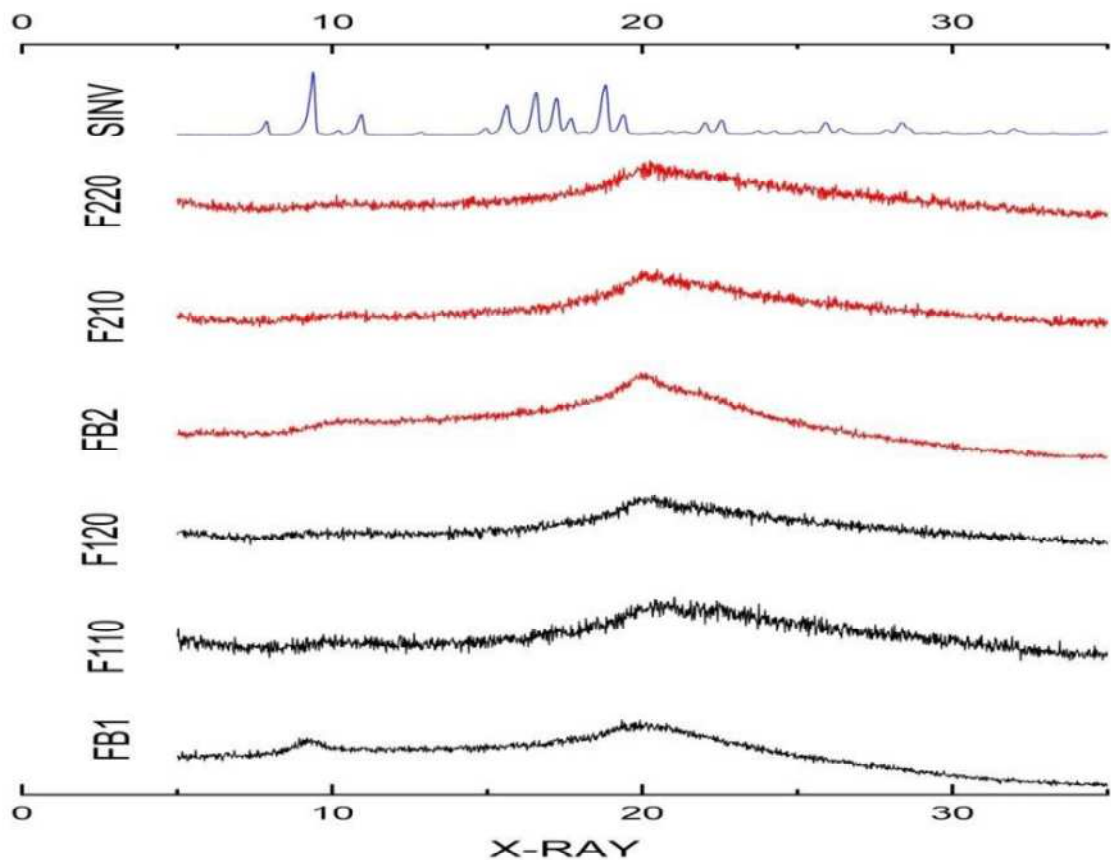
próximo a 1500 cm^{-1} caracteriza o estiramento C-O da ligação N-glicosídica responsável pela estruturação do polímero (FRAGA et al., 2006). Darder, Colilla e Hitzky (2003) atribuem bandas vibracionais em 1075 cm^{-1} como característica do anel de piranose.

As principais bandas na região do infravermelho descritas para SINV estão localizadas nos seguintes números de ondas: 1718, 1459, 1389 e 1267 cm^{-1} (TANDALE; JOSHI; GAUD, 2011). No espectro FTIR da SINV (Figura 5) os picos característicos são observados em 3.548 cm^{-1} do estiramento de OH de álcool, 3011 cm^{-1} referente ao estiramento de C-H olefínico, 2952 e 2872 cm^{-1} do estiramento simétrico e assimétrico de C-H de metila e metileno, associado com estiramento C=O de lactona e C=O de éster em 1712 e 1698 cm^{-1} , em 1465 e 1390 cm^{-1} nota-se o balanço vibracional de grupos metila e metileno, os grupos lactona e éster em 1269, 1228 e 1073 cm^{-1} (relacionado com a vibração C-O-C), o estiramento C-O de álcool secundário em 1055 cm^{-1} e, por fim, em 870 cm^{-1} a vibração C-H de olefina trissubstituída (PATEL; PATEL, 2008; RAO et al., 2014).

Como se pode notar na Figura 6 ocorreu a supressão das bandas da SINV no FTIR, havendo indícios de uma possível formação de complexo entre QTS e SINV. A formação deste tipo de complexo, em que moléculas maiores envolvem menores pode ocorrer através da formação de ligações não covalentes, como pontes de hidrogênio, ligações iônicas, forças de van der Waals, entre outras (FREEMAN, 1984; YANG et al., 2008; WOJNAROWSKA et al., 2010). Existem relatos na literatura sobre a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares na SINV (CEJKA et al., 2003), havendo assim, a possibilidade da SINV formar pontes de hidrogênio intermoleculares com a QTS, deixando hidroxilas da SINV livres e capazes de formar também pontes de hidrogênio com a água, podendo levar ao aumento de solubilidade aquosa.

A supressão das bandas de SINV também foi relatada no estudo de Carvalho (2013) quando analisava *scaffolds* de sinvastatina, relacionando-se o fato à baixa concentração do fármaco em relação a forma farmacêutica. Abdelzaher e El-Maghraby (2015) trabalhando com filmes bucais de carboximetilcelulose com SINV relataram a mesma dificuldade de visualização das bandas do fármaco, inferindo-se que este fato decorra a inclusão da SINV no sistema polimérico e/ou a sua menor concentração no sistema.

Na análise de DRX, a SINV apresentou um padrão de difração característico de um composto cristalino em 9.3° , 17.2° , 18.8° e 22.6° , já os FPQ apresentaram halos de difração característicos de estruturas amorfas. Os difratogramas dos FPQ e da SINV são mostrados na Figura 8.

Figura 8: Difratomogramas dos FPQ e da SINV

Os FPQ apresentaram reflexões iniciadas entre 9 e 10° e entre 19 e 20° características dos difratogramas de QTS apresentados por autores como Baskar e Kumar (2009) e Uygun et al. (2010).

Os halos de difração indicam que a base polimérica da QTS seguida pelas ligações N-glicosídicas que ligam os monômeros faz com que esta estrutura não tenha um ordenamento cristalino a longas distâncias interatômicas, gerando uma estrutura aleatória (FRAGA et al., 2006), comprovada pelo difratograma condizente com a ficha 39-1894 JCPDS (2003), correspondente a QTS.

Na mistura fármaco-polímero ocorrem interações físico-químicas que resultam normalmente na perda de cristalinidade do fármaco e consequente aumento na solubilidade (LEUNER; DRESSMAN, 2000). Algumas explicações para o aumento de solubilidade envolvem o aumento da área de superfície, maior molhabilidade pela presença de suportes hidrófilos, elevada porosidade das partículas, redução ou ausência de aglomeração e

agregação e a possível presença do fármaco na sua forma amorfa (PATEL, PATEL, 2008) (VASCONCELOS, SARMENTO, COSTA, 2007).

O caráter amorfo da estrutura também pode ser atribuído às pontes de hidrogênio, que atuam como ligações secundárias, e também contribuem para a mudança do ângulo de ligação entre as moléculas de QTS e SINV, como ocorreu na interação entre a QTS e hidroxiapatita (FOOK, 2005).

Margulis, Goshen e Magdassi (2009), relataram que a incorporação de SINV em nanopartículas liofilizadas ocasionou uma diminuição da cristalinidade, refletindo no aumento da solubilidade aquosa. Outros estudos também comprovaram esse mesmo comportamento. Bazzo et al., (2009), observaram que micropartículas poliméricas de SINV apresentaram um padrão de difração confirmando que o fármaco encontrava-se na forma amorfa, uma vez que não se observaram os picos característicos do composto quando no estado cristalino, sugerindo-se a incorporação da SINV no sistema.

No estudo termoanalítico dos FPQ e da SINV, observou-se uma degradação para a SINV, que se iniciou em, aproximadamente, 218°C, terminou em cerca de 405°C como podemos observar na tabela 2 (OLIVEIRA, et al., 2010). A Figura 9 exibe um comparativo entre os termogramas das amostras, evidenciando as diferentes perdas de massa. Através da Tabela 2, pode-se notar uma maior estabilidade térmica para o fármaco. Isso pode ser evidenciado pelo incremento da temperatura de perda de massa (deslocamento do evento de degradação para a direita) apresentada pela SINV nos filmes, o que pode indicar a incorporação no retículo polimérico, precisando de maior energia (temperatura) para que a degradação ocorra.

Figura 9: Termogramas dos FPQ e da SINV

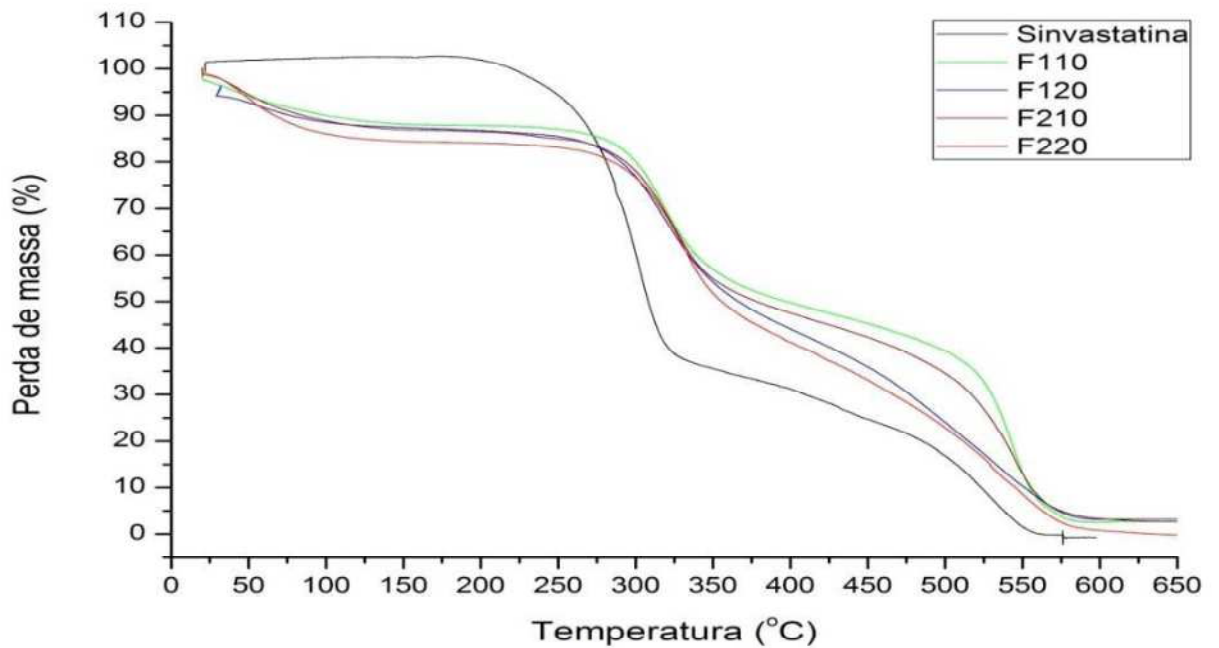


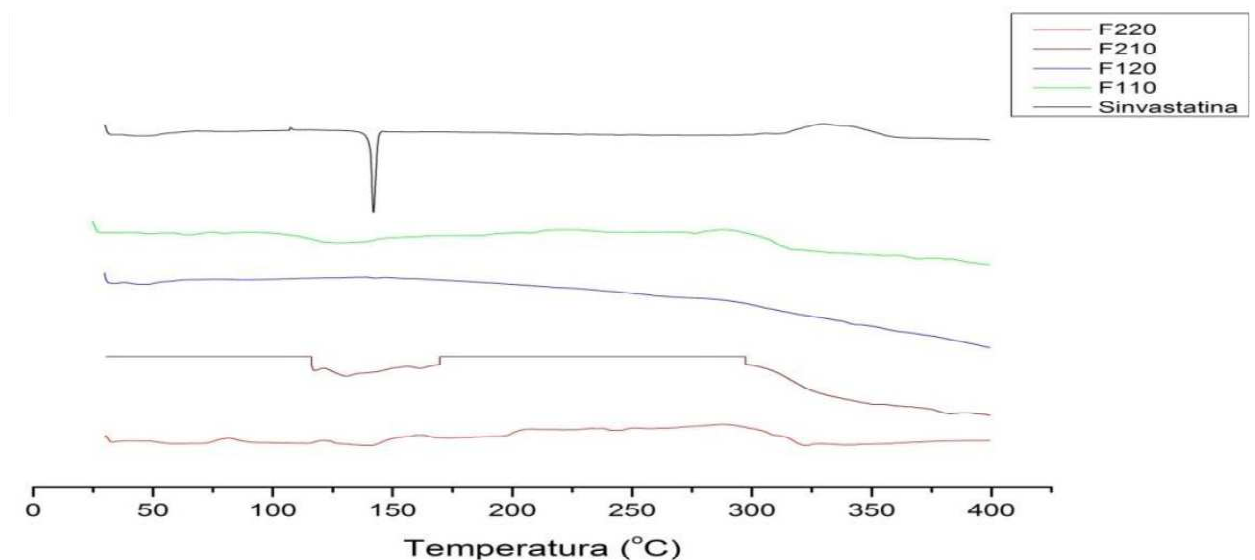
Tabela 2: Eventos de degradação observados na análise termogravimétrica

Amostras						
		SINVATATINA	F110	F120	F210	F220
Perda de umidade (%) 50 - 100 °C	-	-	10,32	11,54	11,54	14,01
Etapa 1	Ti °C	218,70	275,4	269,24	272,94	282,28
	Tf °C	317,48	351,55	349,64	351,59	351,60
	Perda (%)	58,88	29,10	29,75	29,72	30,01
Etapa 2	Ti °C	317,48	351,55	349,64	351,59	351,60
	Tf °C	405,00	499,92	463,97	503,24	493,90
	Perda (%)	10,23	19,35	20,41	20,21	25,61
Etapa 3	Ti °C	405,00	499,92	463,97	503,24	493,90
	Tf °C	551,29	570,71	578,00	576,25	565,65
	Perda (%)	30,01	34,06	29,71	29,16	21,57

A curva DSC da SINV (Figura 10) mostra o seu pico de fusão em torno de 138,9°C, em conformidade com o encontrado na literatura (YOSHINARI et al., 2007; OLIVEIRA, et al., 2010). Já para os FPQ observou-se a supressão do pico de fusão da SINV, sugerindo a possibilidade de formação de complexo polímero-fármaco, reforçada pela supressão das

bandas relatada no espectro de FTIR (Figura 5) (JUN et al., 2007; PATEL; PATEL, 2008; TAKAHASHI, 2009; DIXIT; NAGARSENKER, 2010). Outra possibilidade é a solubilização do fármaco no sistema e/ou à amorfização observada no DRX (Figura 6) havendo o desaparecimento do pico do fármaco durante a análise por DSC (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Figura 10: Curvas de DSC dos FPQ e da SINV



Neste tipo de conformação, o polímero está frequentemente presente como uma rede amorfa, na qual o fármaco é aprisionado. As moléculas do soluto podem também plastificar o polímero, resultando numa redução da sua temperatura de transição vítrea (LEUNER; DRESSMAN, 2000). Assim a cristalização do fármaco pode ser inibida, resultando em formas amorfas menos estáveis termodinamicamente e assim, liberam o fármaco mais rapidamente. A inibição pode ser devido à ligação de hidrogênio entre a QTS e a SINV ou

pela incorporação das moléculas de fármaco dentro da matriz de polímero (FORD, 1986; MATSUMOTO; ZOGRAFI, 1999).

No caso de polímeros hidrofílicos, como a QTS, quando em contato com a água podem atuar como um plastificante, causando uma mudança no estado vítreo (configuração do polímero altamente reticulada) para um estado maleável, associado a um processo de expansão/relaxamento, causando assim mudanças nos padrões de DSC do sistema (COLOMBO et al., 2000; LOPES; COSTA LOBO, 2005).

5 CONCLUSÃO

Do referido trabalho, pode-se concluir que os filmes obtido não apresentaram cores ou características diferentes que fossem significativas, indicando que a metodologia proposta foi adequada para o desenvolvimento. E que através da caracterização físico-química foi possível compreender como ocorreu a incorporação da sinvastatina nos filmes poliméricos de quitosana.

E por fim observou-se uma modificação das características de cristalinidade do fármaco no sistema. Fato que pode vir a melhorar sua solubilidade aquosa, facilitando a incorporação da sinvastatina no filme polimérico (hidrofílico).

ABSTRACT

Chitosan is a polysaccharide derived from chitin, widely distributed in nature, which besides being biocompatible and biodegradable, has filmogenic properties and exhibits ability to improve dissolution properties and bioavailability of poorly water soluble drugs such as simvastatin. Since it aimed to the development and physicochemical characterization of a system in the form of film, consisting of chitosan and simvastatin. For the development of the films was used the sol-gel method and physicochemical characterization was composed by infrared spectroscopy assays (FTIR), X-ray diffraction (XRD) and thermoanalytical techniques as the thermogravimetry (TG) and differential scanning calorimetry (DSC). In the FTIR results it can be inferred that the intermolecular interactions between chitosan and simvastatin suggest the drug incorporation in the system, as confirmed in the XRD analysis and thermal analysis which showed the presence of the drug in the amorphous state within the polymeric lattice. By physicochemical characterization it was possible to understand the physicochemical interactions of the merger of simvastatin in chitosan films. Analyzing the set of techniques used, there is the modification of the drug crystallinity characteristics in the system. Fact that may improve its aqueous solubility, facilitating the incorporation of simvastatin in the polymeric film (hydrophilic). Therefore, one can conclude that the drug simvastatin was satisfactorily incorporated in reticulum polymeric chitosan and the film obtained showed no color or characteristics that were significant, with characteristics similar, indicating that the proposed method was suitable for the development these systems from both suppliers chitosan.

Keywords: Thermal analysis; Infrared spectroscopy; X-ray diffraction.

6 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

ABDELZAHER, M. M.; EL-MAGHRABY, G.M. Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v.5, n.4, p. 70-77, 2015.

ADAMI M. **Atividade anti-inflamatória tópica da simvastatina em modelos de inflamação cutânea em camundongos**. 2013. 74p. Dissertação (metrado em farmácia) Programa de Pós-graduação em Farmacologia do Setor de Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná. 2013.

ASSIS, O. B. G., SILVA . **Caracterização estrutural e da capacidade de absorção de água em filmes finos de quitosana processados em diversas concentrações**. *Polímeros*[online]. 2003, vol.13, n.4, pp.223-228. ISSN 1678-5169.

AMIDON, G. L.; LENNERNAS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

AZEVEDO V. V. C.; CHAVES S. A. ; BEZERRA D. C.; LIA FOOK M. V.; Costa A. C. F. M. **Quitina e Quitosana: aplicações como biomateriais**. Revista Eletrônica de Materiais e Processos, v.2.3 (2007)27-34 ISSN 1809-8797.

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

BUDAVARI, S (Ed.). **The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals**. 14 ed. New Jersey: Merck Research Laboratories, 2006.

CARVALHO, M. M. S. G.; STAMFORD, T. C. M.; SANTOS, E. P.; TENÓRIO, P.; SAMPAIO, F. Chitosan as an oral antimicrobial agent. Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances. **Microbiology Series**, n. 3 , v. 1, p. 542-550, 2011.

CARVALHO, E. V., **Desenvolvimento de nanobiocompósitos para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos**, 80p (Mestrado), Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciências de Materiais, Universidade Federal do Ceará, 2013.

CEJKA, J. **Simvastatin**. **Acta Crystallographica Section C** – Crystal Structure Communications, v.59, n.8, p. 428-430, 2003.

CHEN, X. Y.; LI, K.; LIGHT, A. R.; FU, K. Y. Simvastatin attenuates formalin-induced nociceptive behaviors by inhibiting microglial RhoA and p38 MAPK activation. **The Journal of Pain**. v. 14, n. 11, p. 1310-1319, 2013.

CHU, L. W.; CHEN, J. Y.; YU, K. L.; CHENG, K. I.; WU, P. C.; WU, B. N. Neuroprotective and anti-inflammatory activities of atorvastatin in a rat chronic constriction injury model. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**. v. 25, n. 1, p. 219- 230, 2012.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel layer behaviour, mechanisms and optimal performance. **Pharmaceutical Science & Technology**

Today, v. 3, n. 6, p.198-204, 2000.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 13, n. 2, p. 123-133, 2001.

COSTA, J. E. S.; MANSUR, H. S. Preparação e caracterização de blendas de quitosana/Poli (Álcool Vinílico) reticuladas quimicamente com Glutaraldeído para aplicação em Engenharia de Tecido. **Química Nova**, v. 31, n. 6, p. 1460-1466, 2008.

CUI, Z., Ionic interactions between sulfuric acid and chitosan membranes. **Carbohydrate Polymers**, v. 73, n. 1, p. 111–116, 2008.

DARDE, M.; COLILLA, M.; HITZKY, E. R. Biopolymer-clay Nanocomposites based on Chitosan intercalated in Montmorillonite. **Chem. Mater**, v. 15, p. 3774-3780, 2003.

DIXIT, R. P.; NAGARSENKER, M. S. Optimized Microemulsions and Solid microemulsion Systems of Simvastatin: Characterization and In Vivo Evaluation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 12, p. 4892-4902, 2010.

EPURE V.; GRIFFON M.; POLLET E.; AVÉROUS L. Structure and properties of glycerol-plasticized chitosan obtained by mechanical kneading, **Carbohydrate Polymers**, v. 83, p. 947-952, 2011.

FOOK, M. V. L. **Desenvolvimento da técnica de deposição de hidroxiapatita na superfície de polietileno de ultra-peso molecular para aplicação como biomaterial**. Tese (Doutorado em Química), 128 f. Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2005.

FORD, J. L. The current status of solid dispersions. **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 61, n. 3, p.69- 88, 1986.

FRAGA, A. F. Ensaio de membranas de quitosana recobertas com hidroxiapatita: efeito da adição de hidróxido de sódio. In: Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais, 2006, Foz do Iguaçu, **Anais**, p. 2715-2725, 2006.

FREEMAN, Wade A. Structures of the p-Xylylenediammonium Chloride and Calcium Hydrogensulfate Adducts of the Cavitand 'Cucurbituril', C₃₆H₃₆N₂₄O₁₂. **Acta Crystallographica Section B**, v. 40, n. 4, p. 382-387, 1984.

GOMES NETO R. J., GENEVRO G. M., MORAES M. A., BEPPU M. M. **Obtenção e caracterização de membranas microestruturadas de quitosana e glocomanana para produção de curativos** In: Congresso Brasileiro de Engenharia Química de Inicial Científica, 9., 2015, Campinas. Anais... Campinas, 2015.

GRAESER, K. A.; STRACHAN, C. J; PATTERSON, J. E.; GORDON, K. C.; RADES, T. Physicochemical properties and stability of two differently prepared amorphous forms of simvastatin. **Crystal Growth & Design**, v. 8, n. 1, p. 128-135, 2008.

HAAS S.E.; DEENVOLVIMENTO, **Caracterização Físico-química e avaliação farmacocinético de nano partícula auto organizada de Quitosana**. Tese(Doutorado)-2012, 170 f. Universidade federal do riu grande do sul, Faculdade de Farmácia, Progra da pós-graduação em ciência Farmacêutica, Porto Alegre, BR-R, 2012.

HE, P.; DAVIS, S. S.; ILLUM, L. In vitro evaluation of the mucoadhesive properties of chitosan microspheres. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 166, n. 1, p. 75-88, 1998.

JAISWAL, S. R.; SONTAKKE, S. D. Experimental evaluation of analgesic and antiinflammatory activity of simvastatin and atorvastatin. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 44, n. 4, p. 475-479, 2012.

JANEGITZ, B. C.; LAURENÇÃO, B. C.; LUPETTI, K. O.; FILHO, O. F. Desenvolvimento de um método empregando quitosana para remoção de íons metálicos de águas residuárias. **Química Nova**, São Paulo, vol. 30, n. 4, 879-884, 2007.

JIANG X. et al. A new linear potentiometric titration method for the determination of deacetylation degree of chitosan. **Carbohydrate Polymers.**, v. 54, n. 4, p. 457-463, 2003.

JCDPS, **Diffraction Data Base**, Newton Square: International Centre for diffraction data, PCPDFWIN v. 24, 2003.

JUN, S. W.; KIM, M. S.; KIM, J. S.; PARK, H. J.; LEE, S.; WOO, J. S.; HWANG, S. J. Preparation and characterization of simvastatin/hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex using supercritical antisolvent (SAS) process. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n. 3, p. 413-421, 2007.

KIM, D. Y.; RYU, S. Y.; LIM, J. E.; LEE, Y. S.; RO, J. Y. Anti-inflammatory mechanism of simvastatin in mouse allergic asthma model. **European Journal of Pharmacology**, v. 557, n. 1, p.76-86. 2007.

KIM, I. Y.; SEO, S. J.; MOON, H. S. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications **Biotechnology Advances**, v. 26, p. 1-21, 2008.

LEUNER, C., DRESSMAN, J., Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions (Review Article). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, n.1, p. 47-60, 2000.

LIMA, R. S. C. **Desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos: Quitosana / insulina**. 112 p. (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Processos, Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande, 2010.

MARGULIS-GOSHEN, K., MAGDASSI, S., Formation of simvastatin nanoparticles from microemulsion. **Nanomedicine**, v. 5, n. 3, p. 274 – 281, 2009.

MARKMAN B. E. O.; PAULO C. P. R.; Koschtschak M. R. W. **Avaliação da qualidade de cápsulas de simvastatina de farmácias magistrais**. Rev Saúde Pública 2010;44(6):1055-62.

MARTÍNEZ CAMACHO, A. P.; CORTEZ-ROCHA, M. O.; EZQUERRA-BRAUER, J. M.; GRACIANO-VERDUGO, A. Z.; RODRIGUEZ-FÉLIX, F.; CASTILLO-ORTEGA, M. M.; YÉPIZ-GÓMEZ, M. S. E PLASCENCIA-JATOMEA, M. Chitosan composite films: Thermal, structural, mechanical and antifungal properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 82, n. 2, p.305-315. 2010.

MATSUMOTO, T.; ZOGRAFI, G. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly-(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl lactate) in relation to indomethacin crystallization. **Pharmaceutical Research**, v. 16, n.11, p.1722-1728, 1999.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I; GOMES, E. C. L.; MUSELL W. N.; SOARES, C. D. V.; PIANETT, G. A. Análise Térmica aplicada à Caracterização da Sinvastatina em Formulações Farmacêuticas. **Química Nova**, v. 33, n. 8, p.1653-1657, 2010.

PATEL, R.; PATEL, M. Preparation, characterization, and dissolution behavior of a solid dispersion of simvastatin with polyethylene glycol 4000 and polyvinylpyrrolidone K30. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 29, p.193-204, 2008.

POLONINI H. C.; SANTOS F. C. dos.; VAZ U. P.; BRANDÃO M. A. F. **Desenvolvimento e validação de método analítico para determinação do teor de Sinvastatina em cápsulas magistrais**. *Quim. Nova*, Vol. 34, No. 3, 516-519, 2011

RAO, M.; YOGESH M.; KAUSHIK T.; SUCHETA B. Dissolution improvement of simvastatin by surface solid dispersion technology. **Dissolution Technologies**., p. 27-34, 2010. Disponível em: <http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201005Articles/DT201005_A04.pdf> Acesso em 15 dez 2014.

RENAME. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**. Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, Gerência Técnica de Assistência Farmacêutica. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

SAKKINEN, M. MARVOLA J.; KANERVA H.; LINDEVALL K.; AHONEN A.; MARVOLA M. Source. Scintigraphic verification of adherence of a chitosan formulation to the human esophagus. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, n. 1, p. 145-147, 2004.

SILVA, G. H., **Desenvolvimento de sistema polimérico nano particulado de P-B-PAA com superfície modificada com derivado de quitosana para a encapsulação de minoxidil**. 17 de julho de 2015. 130p. Dissertação (Mestrado em Química) - Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2015.

TAKAHASHI, A. I. **Obtenção e Caracterização de Complexos Binários e Ternários de Sinvastatina e Ciclodextrinas**. 99p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2009.

TANDALE, P.; JOSHI, D.; GAUD, R. S. Formulation and evaluation of extended release solid dispersions containing simvastatin. **Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 3, p. 13-19, 2011.

TAN, Y.; HAN, F.; MA, S.; YU, W. Carboxymethyl chitosan prevents formation of broad-spectrum biofilm. **Carbohydrate Polymers**, v.84, n.4, p.1365-1370. 2011.

TRINDADE NETO, C.G. **Membranas de quitosana micro e macroporosas: Preparo, caracterização e estudos de permeabilidade**. 2008. 145 f. Tese (Doutorado em Química) - Programa de Pós-graduação em Química, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2008.

UYGUN, B.E.; THERESE B. A.; MOHAMMAD A.; AND HOWARD W. T. M. Membrane thickness is an important variable in membrane scaffolds: Influence of chitosan membrane structure on the behavior of cells. **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 2126-2131, 2010.

VAN DEN BROEK, L. A. M.; KNOOP, R. J. I.; KAPPEN, F. H. J.; BOERIU, C. G. Chitosan films and blends for packaging material. **Carbohydrate Polymers**, v. 116, p. 237-242, 2015.
VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B; COSTA, P., Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23-24, p.1068-1075, 2007.

VIEIRA, E. F. S.; CESTARI, A. R.; CHAGAS, R. A.; CORTES, G. K. R. Obtenção e caracterização de matriz apropriada para sistemas de liberação prolongada – estudo de liberação de herbicidas atrazina e diuron. **Química Nova**, v. 37, n. 3, p. 398 a 403, 2014.

VINSOVA, J.; VAVRIKOVA, E, “Recent advances in drugs and prodrugsdesign of chitosan”, **Current Pharmaceutical Design**, v. 14, p. 1311-1326, 2008.

YANG, X., Detecting and Identifying the Complexation of Nimodipine with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin Present in Tablets by Raman Spectroscopy. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 7, p. 2702-2719, 2008.

YOSHINARI, M. Controlled release of simvastatin acid using cyclodextrin inclusion sistem. **Dental Materials Journal**, v. 26, n. 3, p. 451-456, 2007.

ZHAO, Y.; FENG, Q.; HUANG, Z.; LI, W.; CHEN, B.; JIANG, L.; WU, B.; DING, W.; XU, G.; PAN, H.; WEI, W.; LUO, W., & LUO, Q. Simvastatin inhibits inflammation in ischemia-reperfusion injury. **Inflammation**. v. 37, n. 5, p. 1865-1875, 2014.

WOJNAROWSKA, Z.; GRZYBOWSKA, K.; ADRJANOWICZ, K.; KAMINSKI , K.; PALUCH, M.; HAWELEK, L.; WRZALIK, R.; DULSKI, M. Study of the Amorphous Glibenclamide Drug: Analysis of the Molecular Dynamics of Quenched and Cryomilled Material. **Molecular Pharmaceutics**, v. 7, n. 5, p.1692–1707, 2010.

WU, T., ZIVANOVIC, S. Determination of the degree of acetylation (DA) of chitin and chitosan by an improved first derivative UV method. **Carbohydrate Polymers.**, v. 73, n. 2, p. 248-253, 2008.