



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

**WESLEY CASTRO DA SILVA**

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE  
MEMBRANAS DE QUITOSANA-NAPROXENO**

**CAMPINA GRANDE  
2019**

**WESLEY CASTRO DA SILVA**

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE  
MEMBRANAS DE QUITOSANA-NAPROXENO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Sousa Cunha Lima.

Coorientadora: Profa. Dra. Lidiane Pinto Correia

**CAMPINA GRANDE  
2019**

É expressamente proibido 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 do trabalho.

S586d Silva, Wesley Castro da.  
Desenvolvimento e caracterização físico-química de membranas de quitosana-naproxeno [manuscrito] / Wesley Castro da Silva. - 2019.  
31 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.  
"Orientação : Profa. Dra. Rosemary Sousa Cunha Lima , Departamento de Farmácia - CCBS."  
"Coorientação: Profa. Dra. Lidiane Pinto Correia , Departamento de Farmácia - CCBS."  
1. Anti-inflamatórios não-esteroidais. 2. Filme polimérico.  
3. Naproxeno . 4. Quitosana. I. Título  
21. ed. CDD 615.1

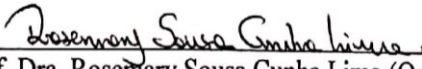
WESLEY CASTRO DA SILVA

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MEMBRANAS  
DE QUITOSANA-NAPROXENO

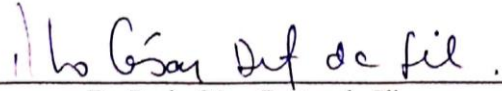
Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo)  
apresentado ao Departamento do Curso de  
Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba,  
como requisito parcial à obtenção do título de  
Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 12/11/2019.

**BANCA EXAMINADORA**

  
Prof. Dra. Rosemary Sousa Cunha Lima (Orientador)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

  
Dr. Paulo César Dantas da Silva  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

**“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo.”**  
**Winston Churchill**

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1</b>	<b>Material</b> .....	<b>9</b>
<b>2.2</b>	<b>Preparação das membranas de quitosana (MQ)</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Preparação das membranas de quitosana-naproxeno (MQN)</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4</b>	<b>Caracterização físico-química</b> .....	<b>9</b>
<b>2.4.1</b>	<i>Microscopia Óptica Digital (MO)</i> .....	<b>9</b>
<b>2.4.2</b>	<i>Análise Qualitativa e Quantitativa da Rugosidade</i> .....	<b>10</b>
<b>2.4.4</b>	<i>Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)</i> .....	<b>10</b>
<b>2.4.5</b>	<i>Termogravimetria (TG) e sua derivada (DTG)</i> .....	<b>10</b>
<b>2.4.6</b>	<i>Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)</i> .....	<b>11</b>
<b>2.4.7</b>	<i>Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)</i> .....	<b>11</b>
<b>2.4.7.1</b>	<i>Preparo das soluções-padrão de naproxeno</i> .....	<b>11</b>
<b>2.4.7.2</b>	<i>Aparatos do CLAE e condições do ensaio</i> .....	<b>11</b>
<b>2.4.7.3</b>	<i>Extração do naproxeno das MQN</i> .....	<b>11</b>
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Análise macroscópica e microscópica</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2</b>	<b>Análise qualitativa e quantitativa da rugosidade</b> .....	<b>14</b>
<b>3.3</b>	<b>Comportamento térmico</b> .....	<b>16</b>
<b>3.4</b>	<b>Análise espectroscópica no infravermelho</b> .....	<b>20</b>
<b>3.5</b>	<b>Doseamento do fármaco em MQN</b> .....	<b>22</b>
<b>4.</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>25</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>26</b>

## DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE MEMBRANAS DE QUITOSANA-NAPROXENO

### DEVELOPMENT AND PHYSICOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF CHITOSAN-NAPROXEN MEMBRANES

Wesley Castro da Silva<sup>\*</sup>  
Rosemary Sousa Cunha Lima<sup>\*\*</sup>  
Lidiane Pinto Correia<sup>\*\*\*</sup>

#### RESUMO

O naproxeno é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), cujo uso pela via oral possui alta incidência de efeitos adversos gástricos. Sua utilização tópica associada a um sistema matricial de quitosana constitui-se como uma alternativa para a aplicação desse fármaco, evitando tais efeitos adversos e acrescentando atividades farmacológicas para melhorar a reparação de lesões com potencial infeccioso-inflamatório. Sendo assim, este estudo teve o objetivo de desenvolver e realizar a caracterização físico-química de membranas para veiculação e liberação tópica do naproxeno. As membranas sem o fármaco (MQ) foram desenvolvidas pela solubilização de quitosana a 1% (m/v) em ácido acético (1% v/v) por 24h, seguido de secagem em estufa de circulação de ar (50°C/24h). Para o desenvolvimento das membranas de quitosana-naproxeno (MQN) foi realizada incorporação do fármaco pela adição de 10 mg de naproxeno em 5mL de etanol. Essa solução etanólica foi gotejada na solução de quitosana, sendo, em seguida, realizada a secagem a 50°C/24h. A caracterização foi realizada por Microscopia Ótica Digital (MO), Análise Qualitativa e Quantitativa da Rugosidade, Espectroscopia do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Termogravimetria (TG), Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). As membranas com fármaco analisadas por MO apresentaram cristais de naproxeno dispersos. Pela análise da rugosidade foi indicada a adesividade dessas membranas devido ao aumento da área de contato de MQN em quase duas vezes em relação a MQ. Houve indicação de compatibilidade física a partir do DSC, que também indicou a ocorrência de amorfização do fármaco ao ser incorporado na matriz. Os dados de FTIR demonstraram uma predominância do perfil polimérico nas análises e junto com as análises térmicas indicaram compatibilidade química e física entre os componentes de MQN. A presença do fármaco na matriz foi confirmada a partir da CLAE, cujo doseamento revelou alta quantidade de fármaco na membrana, evidenciando que o método sol-gel, além de reprodutível e de relativa simplicidade, foi eficaz desenvolvimento de um dispositivo tópico que se mostrou potencialmente adesivo e com compatibilidade matriz-fármaco.

**Palavras-Chave:** Anti-Inflamatório Não-Esteroidal. Filme Polimérico. Liberação Tópica.

---

\* Aluno de Graduação em Farmácia na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.

E-mail: wesleycastrus@gmail.com

\*\* Professora do Departamento de Farmácia na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.

E-mail: rososousa1@hotmail.com

\*\*\* Técnica de Laboratório do Departamento de Farmácia na Universidade Estadual da Paraíba – Campus I.

E-mail: li.correia@hotmail.com

## ABSTRACT

Naproxen is a non-steroidal anti-inflammatory (NSAIDs), which oral use has high incidence of gastric adverse effects. Its topic application associated with a chitosan matricial system constitutes as an alternative for an application of this drug, avoiding these adverse effects and increasing pharmacological effects for wound reparation. Therefore, this study had the objective of developing and perform the physical-chemical characterization of membranes for naproxen topic release. The membranes without the drug (CM) where developed by chitosan powder solubilization at 1% (m/v) in acetic acid (1% v/v) for 24h, following by drying oven (50°C/24h). For chitosan/naproxen membranes (CNM) development it was performed a incorporation of the drug by adding 10mg of naproxen in 5mL of ethanol, and this ethanolic solution was dripped at chitosan solution, being dried then. The characterization was performed by Digital Optical Microscopy (OM), Qualitative and Quantitative Roughness Analysis, Differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermogravimetry (TG/DTG), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). The OM analyzed membranes with the drug showed dispersed naproxen crystals. By roughness analysis, the adhesiveness of these membranes was indicated due to the increase in contact area of CNM almost twice in relation to CM. The FTIR data showed a polymeric profile predominance in the analyses and, along with thermal analysis, indicated chemical and physical compatibility between CNM components. The physical compatibility was verified by DSC as well, which indicated the drug amorphization after addition in the matrix. The drug presence in the matrix was also confirmed by HPLC analysis, which dosing revealed a high amount of the drug in the membrane, showing that the sol-gel method, besides being reproducible and relatively simple, was effective for the development of a topical device that has been shown to be potentially adhesive and matrix-drug compatible.

**Keywords:** Non-Steroidal Anti Inflammatory. Polymeric Film. Topic Release

## 1 INTRODUÇÃO

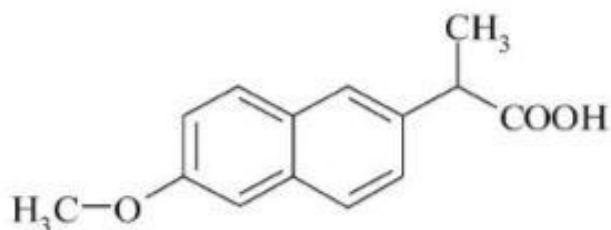
Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) estão entre a classe de medicamentos mais prescritos no mundo, sendo utilizados para o tratamento de inflamações, edemas e dores de várias etiologias. Entretanto, seus efeitos adversos, relacionados principalmente ao trato gastrointestinal (TGI), são também bastante frequentes. Estima-se que mais de 50% dos pacientes em tratamento crônico com AINE tem algum dano associado ao TGI (DUPEYRÓN et al., 2013).

O naproxeno (NP) é um AINE caracterizado quimicamente por ser um ácido fraco (Figura 1), de pKa igual a 4,2, cristalino, praticamente insolúvel em água, de alta afinidade às enzimas COX-1 e COX-2, e, conseqüentemente, de ação farmacológica anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Apesar dessas atividades biológicas, sua maior afinidade com a COX-1 ocasiona uma alta incidência de efeitos adversos gástricos, desde gastrites e esofagites agudas até ulcerações perfurantes e hemorragias digestivas altas (HDA), por inibir a produção de prostaglandinas protetoras da mucosa do estômago (CARVALHO et al., 2013, LUBET et



al., 2015, YEOMANS et al., 2018). Isso coloca o naproxeno entre os cinco AINE mais envolvidos na etiologia medicamentosa da HDA, ocorrência clínica cuja letalidade vai de 3 a 14% dos casos (MIILUNPOHJA et al, 2017, SAMANEH et al., 2018).

**Figura 1** – Estrutura molecular do naproxeno.

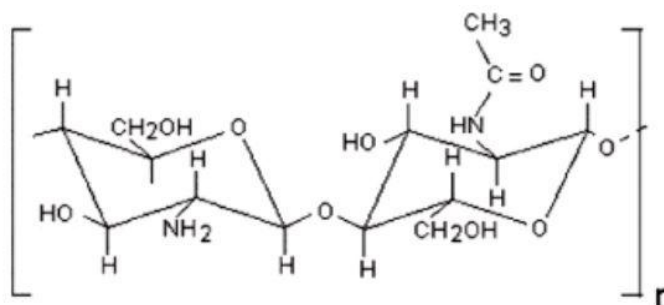


**Fonte:** ARAGÓN et al. (2010, p. 60).

A ocorrência desses efeitos pode ser reduzida pela diminuição da concentração de pico plasmático do fármaco, seja pelo controle de sua liberação, pela redução de sua dose na forma de administração ou pelo seu uso tópico (BHISE et al., 2008, GUPTA et al., 2009, BARAKAT, 2010). A aplicação da quitosana (QTS) como uma matriz para veiculação e liberação desse AINE é uma alternativa com potencial para reduzir a concentração do naproxeno na formulação, melhorar sua dissolução na fase biofarmacêutica (CORTI et al., 2008) e desenvolver um biomaterial tópico com fármaco (GOUDA, ELAYAAN, YOUSSEF, 2014; PERCHYONOK et al., 2014).

A quitosana é um polímero celulose-*like* derivado da quitina, que possui ligações tipo  $\beta(1-4)$  entre resíduos *D*-glicosamina e *N*-acetil-*D*-glicosamina (Figura 2), possui cargas iônicas carregadas positivamente e um pKa igual a 6,2 (MACHADO, 2012). Suas propriedades físico-químicas e seu comportamento polieletrólítico favorecem a sua utilização como biomaterial em áreas farmacêuticas e médicas como carreador de insumos farmacêuticos ativos (BAJAPAI et al., 2016; LINO et al., 2017). Esse polímero, além de reunir propriedades que permitem o desenvolvimento de sistemas hidrofílicos, biocompatíveis e mucoadesivos, possui ação farmacológica analgésica (PEREIRA et al., 2018), cicatrizante (FRÁGUAS et al., 2015), antimicrobiana (GONÇALVES et al., 2019) e hemostática (LEONHARDT et al., 2019). Tais características não só são compatíveis com a aplicação tópica, mas também podem desempenhar papel importante na recuperação de lesões traumáticas ou por outras etiologias que tenham potencial inflamatório-infeccioso.

**Figura 2** – Estrutura molecular dos monômeros da quitosana.



Fonte: JANEGITZ et al. (2007, p. 880).

O uso de membranas, também chamadas de filmes, tem sido bastante estudado por permitir adesão ao meio lesionado, por carrear e liberar fármacos, por serem impermeáveis a bactérias, terem permeabilidade gasosa, por permitirem fácil monitoração do estado da lesão, por poderem ser implantáveis e por ocasionarem menos dor no momento da aplicação (KAMOUN, KENAWY, CHEN, 2017). As membranas podem ser constituídas por complexos polieletrólíticos, os quais são formações espontâneas de interações eletrostáticas entre moléculas com cargas opostas, tais como a quitosana e o naproxeno (RONDON, ARGILLIER, LEAL-CALDERON, 2014). Complexos polieletrólíticos nas formas micro/nanoparticuladas e em hidrogéis têm revelado melhor solubilização do fármaco, possibilidade de controlar sua liberação e de reduzir sua concentração, devido à complementaridade das atividades biológicas do polímero e do AINE (GHOSH et al., 2012, HAMZAH, ALI, 2019).

A associação da quitosana com naproxeno em um sistema matricial pode permitir o desenvolvimento de uma forma farmacêutica de uso tópico do naproxeno para aplicação em pele, mucosas e tecidos moles como curativo de uso externo ou implantável a fim de melhorar a segurança no uso desse fármaco (ZERROUK et al., 2004). Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi o desenvolvimento e caracterização físico-química de membranas de quitosana-naproxeno.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Material

Quitosana de baixo peso molecular (Lote:#STBH2613), metanol grau-HPLC  $\geq 99.9\%$  (Lote: #SHBG9607V) e acetonitrila grau-HPLC  $\geq 99.9\%$  (Lote: #SHBG7762V) foram adquiridos da Sigma Aldrich<sup>®</sup> (Saint Louis, Estados Unidos da América). O naproxeno

padronizado (Lote:1705017605), grau de pureza 99,6%, foi adquirido da Galena<sup>®</sup> (Campinas, São Paulo, Brasil). O ácido acético glacial (Lote:22263) e etanol absoluto (Lote:19030), ambos em grau reagente, foram adquiridos da CHEMCO<sup>®</sup> (Hortolândia, São Paulo, Brasil) e o clorofórmio (Lote:17031), também grau reagente, foi obtido da Labsynth<sup>®</sup> (Diadema, São Paulo, Brasil). A água deionizada foi preparada usando um filtro Milli-Q<sup>®</sup> Millipore System.

## **2.2 Preparação das membranas de quitosana (MQ)**

As membranas de quitosana foram desenvolvidas a partir da dissolução do pó de quitosana em uma solução de ácido acético glacial P.A. (1% v/v), sob agitação magnética, por um período de 24 horas, para obtenção da solução de quitosana (SQ) também a 1% (m/v). Em seguida, foram vertidos 5 mL da solução em placas de Petri com diâmetro de 5,5 cm e foi realizada a secagem através do método sol-gel, como descrito por Devi e Dutta (2017), utilizando estufa com circulação de ar a 50 °C por 24 horas.

## **2.3 Preparação das membranas de quitosana-naproxeno (MQN)**

Para as membranas de quitosana-naproxeno, 10mg do fármaco foram solubilizados em 5 mL de etanol absoluto P.A e a solução etanólica resultante foi gotejada em SQ preparada conforme evidenciando anteriormente. Em seguida, as soluções foram submetidas a secagem sob os mesmos parâmetros utilizados para as membranas de quitosana.

## **2.4 Caracterização físico-química**

### ***2.4.1 Microscopia óptica (MO)***

A microscopia óptica foi realizada em um microscópio óptico digital, modelo KH7700 (Hirox<sup>®</sup>, Tóquio, Japão), equipado com lentes MX(G)-10C, em ampliação de 350x, acoplado a uma estação de análise de imagens. As análises foram realizadas no Certbio da UEPB e consistiu em capturar e analisar as projeções das ampliações das MQ e MQN na tela de análise do microscópio.

### ***2.4.2 Análise Qualitativa e Quantitativa da Rugosidade***

A análise qualitativa da rugosidade foi realizada a partir da análise topográfica tridimensional das membranas, utilizando o *software 3D Viewer* da estação de análise do microscópio óptico digital utilizado na MO, em que após a captura das fotomicrografias, foi utilizado o recurso de captura multifocal de imagens que foram posteriormente analisadas. Já

a análise quantitativa foi realizada utilizando uma adaptação da metodologia realizada por Yaduraj e Kumari (2016), onde o *software* Gwyddion<sup>®</sup> (32bit) a partir das estruturas tridimensionais das membranas na estação de análise do microscópio óptico digital, analisou em varredura as imagens capturadas pela MO e quantificou o resultado médio da rugosidade.

#### **2.4.4 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)**

As curvas de DSC foram obtidas em módulo exploratório diferencial do calorímetro DSC Q20 (TA<sup>®</sup> - Instruments, New Castle, Delaware, EUA). Foram analisadas as amostras de pó de quitosana (QTS), membrana de quitosana (MQ), pó de naproxeno (NP), mistura física de quitosana e naproxeno em partes iguais (QTS+NP 1:1) e membrana(s) de quitosana-naproxeno (MQN), utilizando  $2,00 \pm 0,05$  mg de cada amostra, e acondicionando-as em cadinhos de alumínio hermeticamente fechados. Foram analisadas na razão de aquecimento de  $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ , com temperatura de  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  a  $300 \text{ }^\circ\text{C}$ , sob atmosfera de nitrogênio com fluxo de  $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . O aparelho foi devidamente calibrado utilizando o Índio metálico (In) como padrão de calibração e para a construção da curva calorimétrica utilizou-se o *software* TA Universal Analysis<sup>®</sup>.

#### **2.4.5 Termogravimetria e sua derivada (TG/DTG)**

As curvas termogravimétricas foram obtidas em um módulo termogravimétrico modelo Q600 (TA Instruments<sup>®</sup>, New Castle, Delaware, EUA). Foram utilizados  $5,00 \pm 0,05$  mg das seguintes amostras: QTS, MQ, NP, QTS+NP (1:1) e MQN. Cada amostra foi acondicionada em cadinhos de alumina, usando razão de aquecimento de  $10^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ , em rampa de aquecimento de  $30 \text{ }^\circ\text{C}$  até  $900 \text{ }^\circ\text{C}$  sob atmosfera de nitrogênio em fluxo de  $100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . Utilizou-se a derivada da curva termogravimétrica para auxiliar na interpretação do número de etapas, as quais foram obtidas através da utilização do *software* TA Universal Analysis<sup>®</sup>. A calibração do aparelho foi realizada utilizando oxalato de cálcio.

#### **2.4.6 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)**

Utilizou-se um espectrômetro *Spectrum* 400 FT-IR/FT-NIR (Perkin Elmer<sup>®</sup>, Boston, Massachusetts, EUA) e varredura de  $4000$  a  $650 \text{ cm}^{-1}$  para obter os dados de grupos funcionais sugestivos presentes nas amostras QTS, MQ, NP, QTS+NP (1:1) e MQN.

#### **2.4.7 Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)**

##### **2.4.7.1 Preparo das soluções-padrão de naproxeno**

As soluções-padrão foram preparadas conforme Hsu et al. (2005). Uma massa de 1,15 mg de naproxeno foi medida e solubilizada em uma solução de acetonitrila-metanol-ácido acético a 1% em água deionizada (40:20:40 v/v/v), de mesma constituição da fase móvel, e transferida a um frasco volumétrico de 10 mL, obtendo-se uma solução estoque de 115  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Para preparação das soluções-padrão, volumes de 100, 200, 500, 1000 e 2000  $\mu\text{L}$  da solução estoque foram respectivamente transferidos a frascos de 10 mL e diluídos a esse volume com solução de mesma constituição da fase móvel. As concentrações das cinco soluções padrão foram 1,15; 2,3; 5,75; 11,5 e 23  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , respectivamente. As amostras foram filtradas por membranas Millipore 0,45 $\mu\text{m}$  e os filtrados foram sujeitos a análise por CLAE.

#### 2.4.7.2 Aparatos do CLAE e condições do ensaio

A metodologia do ensaio de CLAE foi validada por Hsu e colaboradores (2005). Para propósitos analíticos, um sistema automático de bombeamento com bomba quaternária da Perkin Elmer<sup>®</sup> Flexar LC-pump equipado com um detector PDA *plus* configurado para 230 nm, uma estação cromatográfica Chromera<sup>™</sup> versão 4.1.0 para Windows 7 (64-bits), e uma coluna analítica Perkin Elmer<sup>®</sup> (5  $\mu\text{m}$ , C18, 250  $\times$  4.6 mm) foram utilizados com uma fase móvel de acetonitrila-metanol-ácido acético 1% em água deionizada (40:20:40, v/v/v). A vazão aplicada foi de 0,7  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , e um injetor de amostras Flexar LC-*autosampler* foi usado para injeção de 20  $\mu\text{L}$ .

#### 2.4.7.3 Extração do naproxeno das MQN

O método utilizado para extrair o naproxeno para posterior quantificação por CLAE foi a extração líquido-líquido clássica (*LLE – liquid-liquid extraction*). O método empregado foi uma adaptação da metodologia utilizada por Zheng e colaboradores (2019).

Uma membrana de quitosana-naproxeno foi pesada, e, em seguida, seccionada ao meio. A membrana seccionada também foi pesada. A massa teórica de naproxeno proporcional à massa da membrana após secção foi de 5,5mg. A membrana seccionada foi solubilizada em uma solução de 30mL de etanol-ácido acético a 1% em água deionizada (1:1 v/v) durante 3 horas de agitação magnética, obtendo-se uma solução de concentração igual a 183,3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Em seguida, foi retirada uma alíquota de 3mL dessa solução que foi depositada em tubo de ensaio, onde foram adicionados, posteriormente, 3mL de clorofórmio e 1mL de ácido acético glacial. Após agitação manual vigorosa por 10 segundos, o tubo de ensaio foi

centrifugado a 4000 RPM, ou 3132g, por 5 minutos em centrífuga modelo Macro Ev:04 (Evlab<sup>®</sup>, Londrina,

Paraná, Brasil). Após centrifugação, a fase clorofórmica foi recolhida e reservada. O processo de extração e centrifugação foi repetido 4 vezes. O clorofórmio e o naproxeno foram separados em evaporador rotativo.

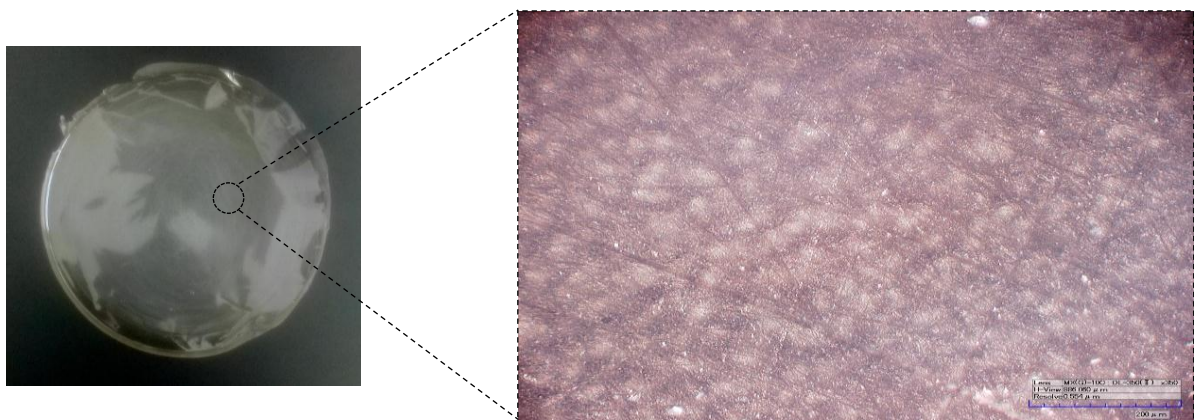
O naproxeno recolhido na evaporação, de massa teórica de 550 $\mu$ g, foi reconstituído em uma solução de acetonitrila-metanol-ácido acético a 1% em água deionizada (40:20:40 v/v/v) e transferida a um frasco volumétrico de 10mL, obtendo-se uma solução com concentração teórica de 55 $\mu$ g.mL<sup>-1</sup>. Por fim, tomou-se uma alíquota de 2,5mL dessa solução e diluiu-se a mesma em solução de mesma constituição da fase móvel para completar o volume de 10mL, obtendo-se uma solução de concentração teórica de 13, 75 $\mu$ g.mL<sup>-1</sup>, a qual foi a solução-amostra.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Análise macroscópica e microscópica

Macroscopicamente e microscopicamente, as membranas de quitosana (MQ) obtidas caracterizaram-se pela ocorrência de homogeneidade, sem impurezas ou cristais visíveis (Figura 1).

**Figura 1** - Fotografia de MQ (à esquerda) e Microscopia Óptica de MQ (à direita).

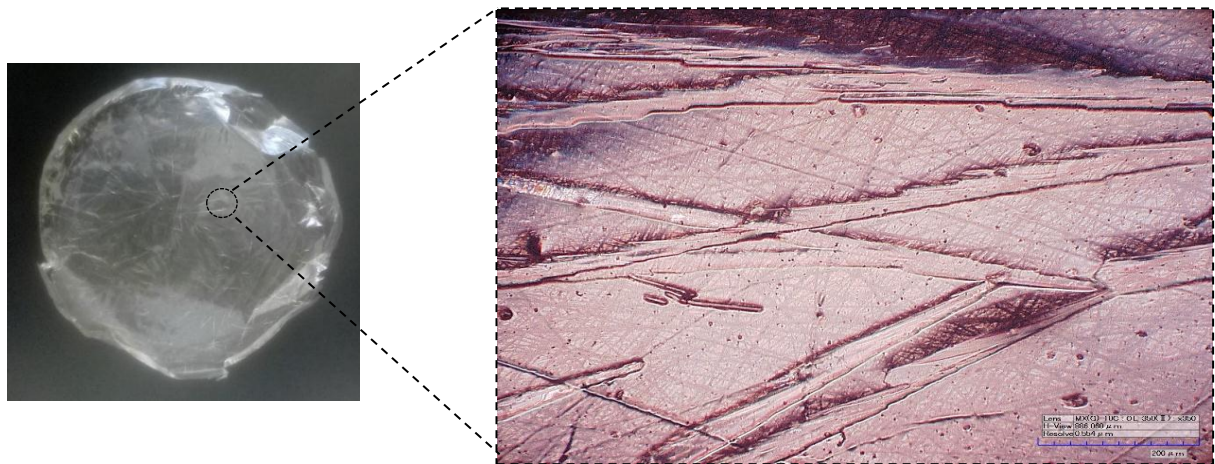


Fonte: Dados da pesquisa.

Nas membranas de quitosana-naproxeno (MQN), sob análise macroscópica, observaram-se alterações morfológicas na superfície, como rugosidade, inexistente em MQ.

Sob MO, verificou-se a presença de várias estruturas cristalinas não uniformes em formato filamentar espalhadas ao longo da membrana (Figura 2). Cristais semelhantes também foram observados e analisados por Poornachary et al. (2017) em matrizes poliméricas após incorporação do naproxeno, o que pode evidenciar a presença do fármaco na MQN.

**Figura 2** - Fotografia de MQN (à esquerda) e Microscopia Óptica de MQN (à direita).



Fonte: Dados da pesquisa.

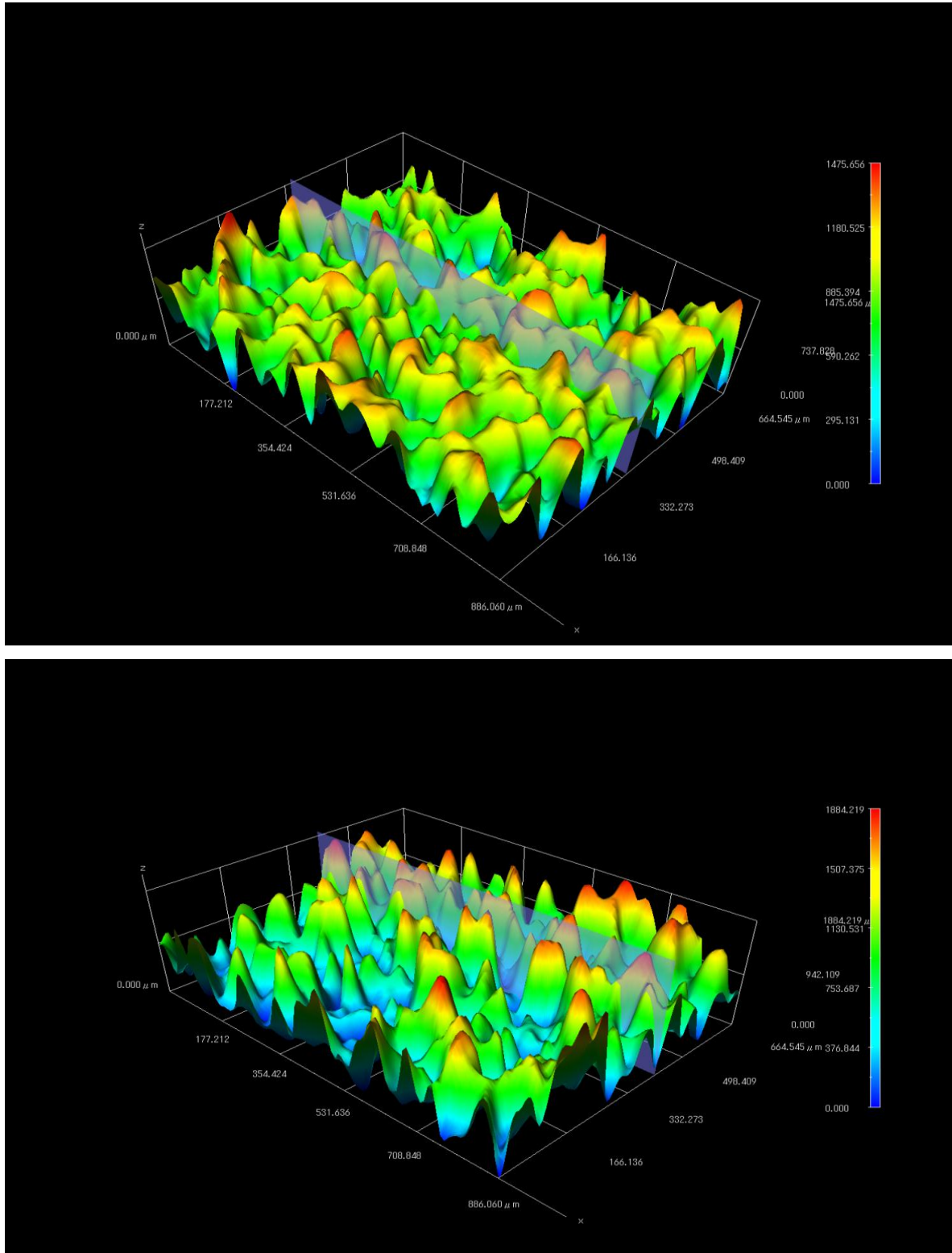
### 3.2 Análise Qualitativa e Quantitativa da Rugosidade

A rugosidade é um indicador da adesividade da membrana, esse que é um fator importante em se tratando de produtos para aplicações tópicas, já que permite a manutenção do produto no local de ação para liberação dos insumos farmacêuticos ativos (WONG, YUEN, PEH, 1999). A análise qualitativa e quantitativa da rugosidade foi realizada a partir da análise da morfologia topográfica das membranas e comparada com os valores de rugosidade média obtidos para cada amostra.

Ao se comparar qualitativamente as topografias das amostras MQ e MQN observa-se o aumento da irregularidade da superfície da membrana com o fármaco e, conseqüentemente, da área de contato, a partir do aumento da altura dos picos e da profundidade dos vales em MQN. Qualitativamente, pode-se, portanto, inferir que houve aumento da rugosidade da membrana após incorporação do naproxeno (Figura 3).

**Figura 3** - Topografia tridimensional de MQ (em cima) e de MQN (embaixo).





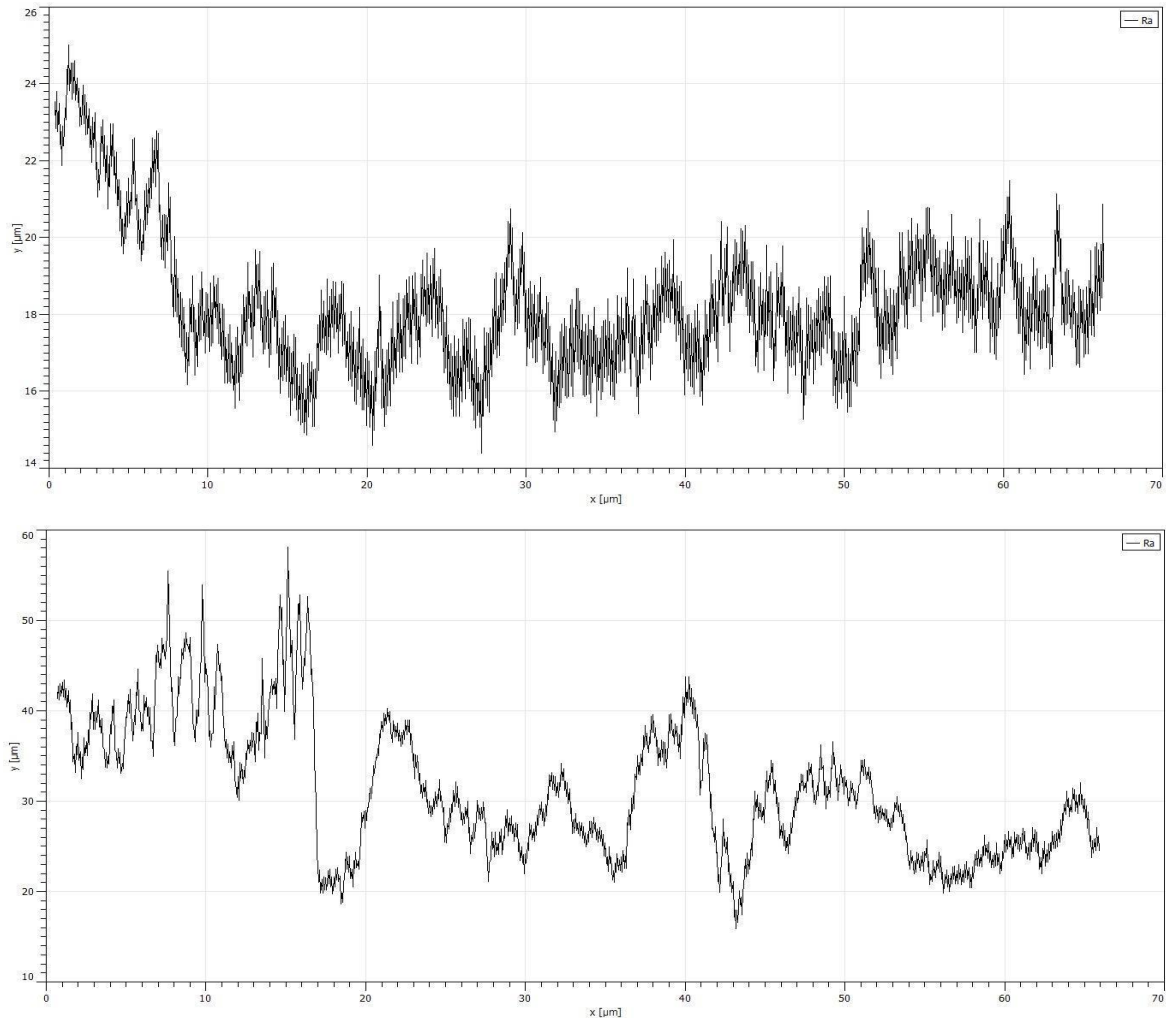
**Fonte:** Dados da pesquisa.

A análise quantitativa da rugosidade média foi um parâmetro para confirmação da análise superficial. Os gráficos de rugosidade média estão apresentados na Figura 4 e apresentam a distância dos picos no eixo x e suas alturas no eixo y, ambos em micrômetros



( $\mu\text{m}$ ). O valor médio de variação entre os eixos em cada ponto do gráfico revela a rugosidade média das amostras. Os gráficos estão apresentados na Figura 4.

**Figura 4** - Gráfico de rugosidade de MQ (em cima) e MQN (embaixo).



**Fonte:** Dados da pesquisa.

A rugosidade média das MQ foi de  $18,23 \mu\text{m} \pm 6,835$  e as de MQN foi de  $31,31 \mu\text{m} \pm 7,491$ , sendo, portanto, as MQN mais rugosas do que as MQ. Os valores confirmaram o que foi verificado qualitativamente pela análise topográfica, também indicando o aumento da área superficial da membrana, o que pode tornar possível o aumento da área de contato da membrana com o local de ação.

### 3.3 Comportamento térmico

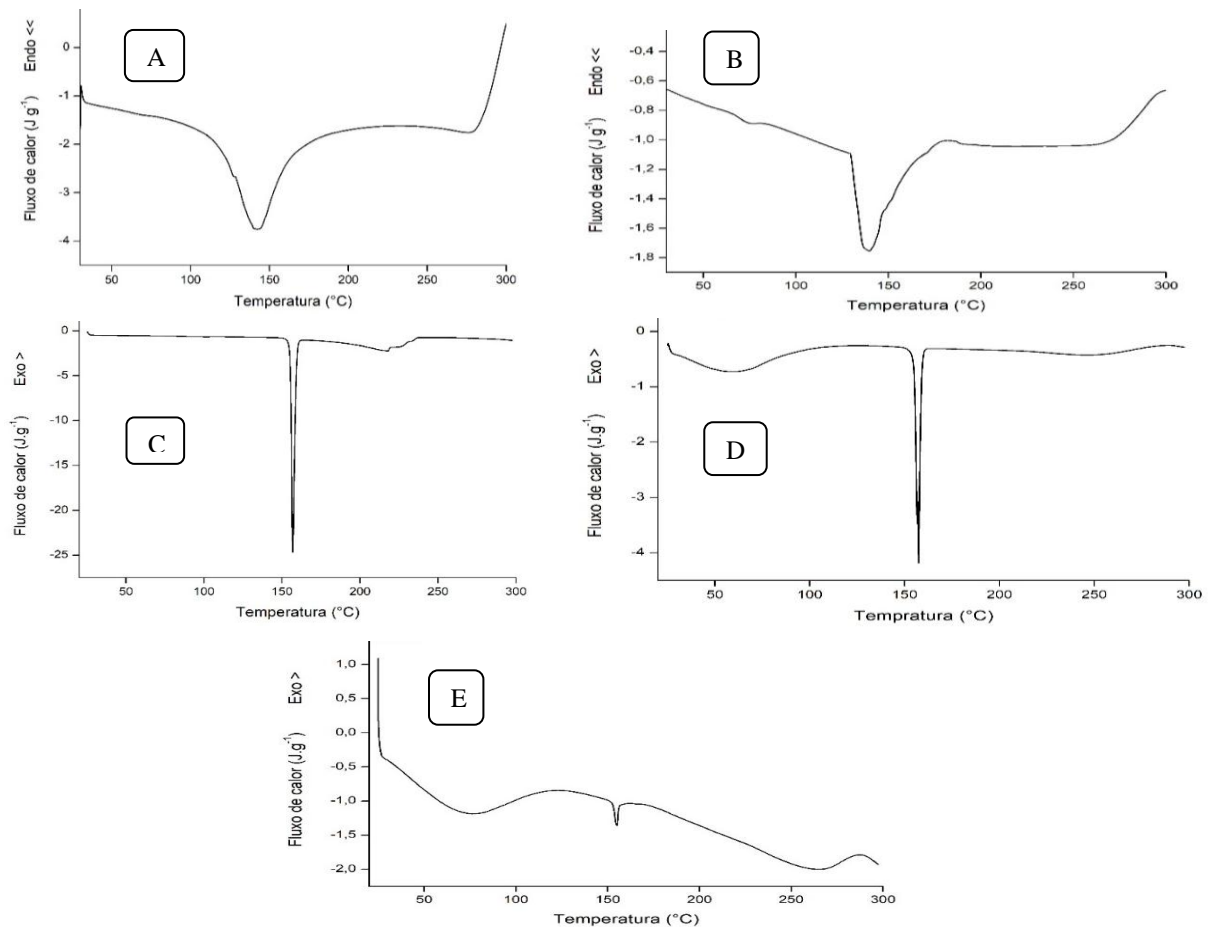
Os resultados da caracterização realizada por DSC estão resumidos na Tabela 1 e as respectivas curvas calorimétricas estão apresentadas na Figura 5

**Tabela 1** – Principais eventos calorimétricos das amostras.

Amostra	Evento 1 ( $\Delta H$ )	Evento 2 ( $\Delta H$ )	Evento 3 ( $\Delta H$ )	Curvas calorimétricas
QTS	142,02°C ( $\Delta H=211 \text{ Jg}^{-1}$ )	-	-	A
MQ	139,80°C ( $\Delta H=42,53 \text{ Jg}^{-1}$ )	-	-	B
NP	156,88°C ( $\Delta H=146,5 \text{ Jg}^{-1}$ )	-	-	C
QTS + NP (1:1)	61,67°C ( $\Delta H=82,31 \text{ Jg}^{-1}$ )	157,41°C ( $\Delta H=54,61 \text{ Jg}^{-1}$ )	-	D
MQN	70,11°C ( $\Delta H=134,5 \text{ Jg}^{-1}$ )	154,87°C ( $\Delta H= 3,97 \text{ Jg}^{-1}$ )	261°C ( $\Delta H= 185,5 \text{ Jg}^{-1}$ )	E

Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 5:** Curva de DSC de QTS (A), de MQ (B), de NP (C), da mistura física (D) e MQN (E).



Fonte: Dados da pesquisa.

Como observa-se na Figura 5A e 5B, as amostras de QTS e MQ mostraram um perfil típico de amostras amorfas hidratadas, apresentando apenas um pico endotérmico largo, relacionado ao processo de desidratação (MURA et al., 2003; SILVA et al., 2016; SOUSA et al., 2017). Em ambas as amostras se verifica o início de eventos exotérmicos em faixas de temperatura próximas a 300 °C, que segundo Sousa e colaboradores (2017) corresponde ao processo de degradação das amostras.

A curva de DSC do fármaco (NP) foi característica de substâncias cristalinas puras e anidras, apresentando apenas um pico endotérmico estreito e intenso (Figura 5C), com entalpia de fusão próxima à relatada por Mura et al. (2003) e Corti et al. (2008), sendo ele atribuído à fusão do naproxeno (SONG, SOHN, 2011; SHOAIIB et al., 2018).

Na curva de DSC da mistura física, na Figura 5D, verificou-se a ocorrência de um primeiro evento endotérmico, largo, relacionado à evaporação de água livre e um segundo pico endotérmico situado na faixa de temperatura relacionada ao ponto de fusão do fármaco. Segundo Meirelles (2014) e Shoaib et al. (2018), a manutenção das características do pico e de sua temperatura são indicativos de que não houve interação química entre as moléculas, não houve formação de subprodutos, não havendo, portanto, indícios de incompatibilidade física.

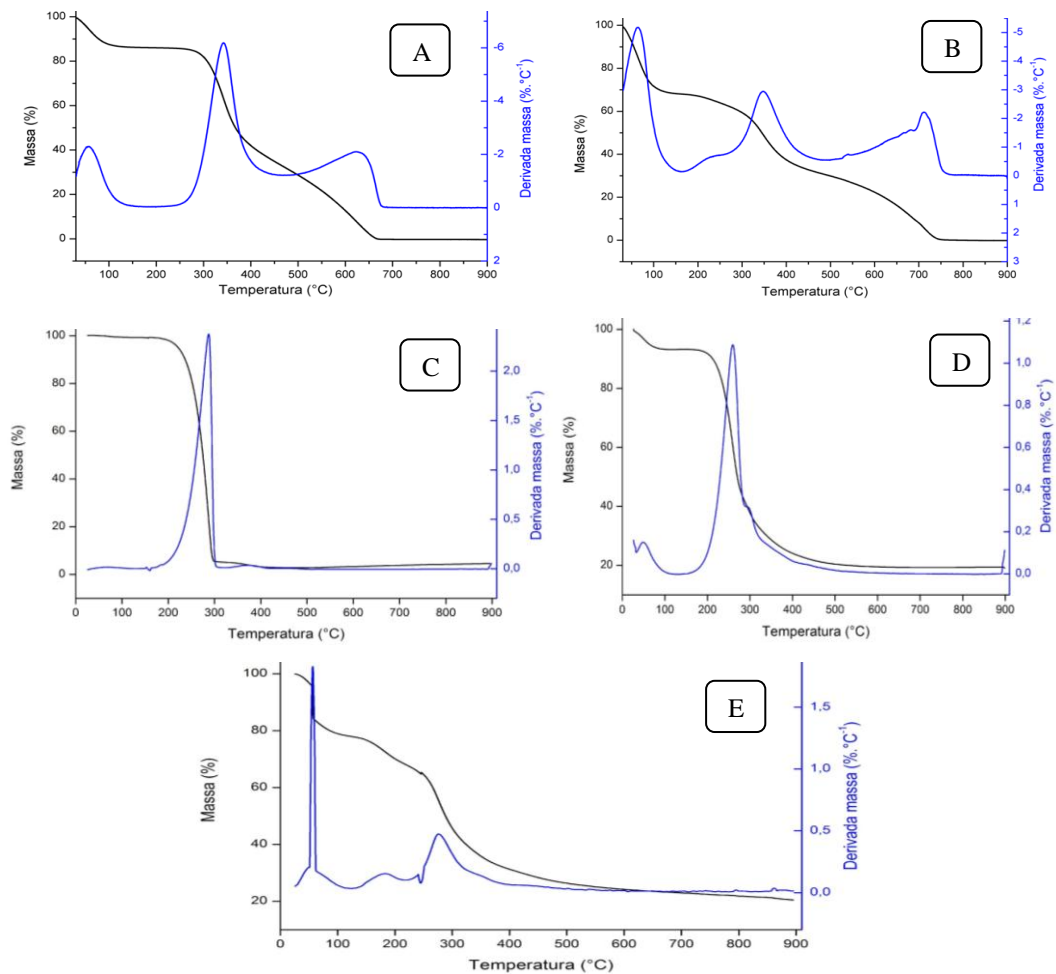
A curva de DSC de MQN e da mistura física (Figuras 5D e 5E), apresentaram um pico endotérmico largo em, aproximadamente, 70°C, onde na mistura física ocorreu a 61,67°C (Tabela 1), com aumento da variação de entalpia em relação à mistura física, já que ocorre maior perda de voláteis na membrana em relação aos pós. O segundo pico endotérmico presente na faixa de temperatura relativa à fusão do fármaco evidenciou a presença do naproxeno em MQN na forma de cristais, corroborando com as estruturas cristalinas verificadas na microscopia ótica. Entretanto, verificou-se uma diminuição da entalpia de fusão do naproxeno, o que pode representar indícios de uma amorfização parcial do fármaco na membrana.

A caracterização do perfil de degradação das amostras por termogravimetria (TG) foi realizada para verificação da estabilidade térmica dos produtos obtidos. Na Tabela 2 estão resumidos os principais eventos das curvas TG das amostras, em porcentagem de perda de massa.

**Tabela 3** - Principais eventos de degradação térmica das amostras.

Amostra	Evento 1 ( $\Delta T$ )	Evento 2 ( $\Delta T$ )	Evento 3 ( $\Delta T$ )	Curvas calorimétricas
QTS	13,83% (30°C-164,67°C)	54% (252,03°C-474,1°C)	31,70% (474,1°C-664,4°C)	A
MQ	31,97% (30°C-161,68°C)	36,85% (161,68°C-476,63°C)	31,17% (476,6°C-770,9°C)	B
NP	-	93,59% (181,02°C – 302,32°C)	-	C
QTS + NP (1:1)	5,67% (34°C-119,33°C)	72,47% (187,72 °C – 290,80°C)	-	D
MQN	18,24% (51,21°C – 113,97°C)	5,81% (158°C-211°C)	53,30% (245°C – 402°C)	E

Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 6:** Curvas TG/DTG de QTS (A), de MQ (B), de NP (C), da mistura física (D) e MQN (E).

Fonte: Dados da pesquisa.

Nas curvas de TG/DTG das amostras MQ e QTS (Figuras 6A e 6B) apresentaram três eventos de degradação dentro de faixas de temperaturas semelhantes, ou seja, não houve diminuição da estabilidade térmica do polímero relacionada ao método de obtenção de membranas. A membrana de quitosana perde maior porcentagem de massa na primeira etapa possivelmente por aprisionar, no método sol-gel, maior quantidade de água do que o pó. A segunda etapa, em ambas as amostras, está relacionada à quebra de ligações glicosídicas e evaporação de água (OSÓRIO et al., 2018). Já a terceira etapa, segundo Lal e colaboradores (2016), está, provavelmente, associada à degradação das substâncias formadas na segunda etapa.

A curva TG/DTG do fármaco (Figura 6C) apresenta apenas um evento de degradação, onde verifica-se estabilidade térmica até 181°C, temperatura a qual se inicia uma intensa perda de massa. A curva TG da mistura física (Figura 6D) apresenta, predominantemente, o mesmo comportamento térmico do naproxeno, corroborando com o resultado de SHOAIIB et al. (2018). Entretanto, ocorre o aparecimento de um evento anterior a 100°C, característico de perda de água e voláteis, possivelmente relacionado ao polímero. A mistura física não apresentou antecipação da ocorrência do evento térmico da degradação do fármaco, o que indica manutenção da estabilidade térmica e, portanto, compatibilidade física fármaco-polímero.

A amostra MQN apresentou uma curva TG com três eventos, sendo o primeiro evento anterior a 100°C, possivelmente associado a perda de água, o segundo evento iniciado em 158°C, o que indica que a membrana de quitosana-naproxeno possui estabilidade térmica até essa temperatura, a qual é semelhante à membrana de quitosana, cuja degradação inicia-se a 161°C, e também apresenta um terceiro evento térmico iniciado a 250°C que pode ser comparado ao evento endotérmico de decomposição verificado na curva de DSC dessa amostra.

A degradação termogravimétrica de MQN indicou o predomínio do perfil polimérico na membrana de quitosana-naproxeno, sem modificação da estabilidade térmica se comparado com a membrana sem o fármaco.

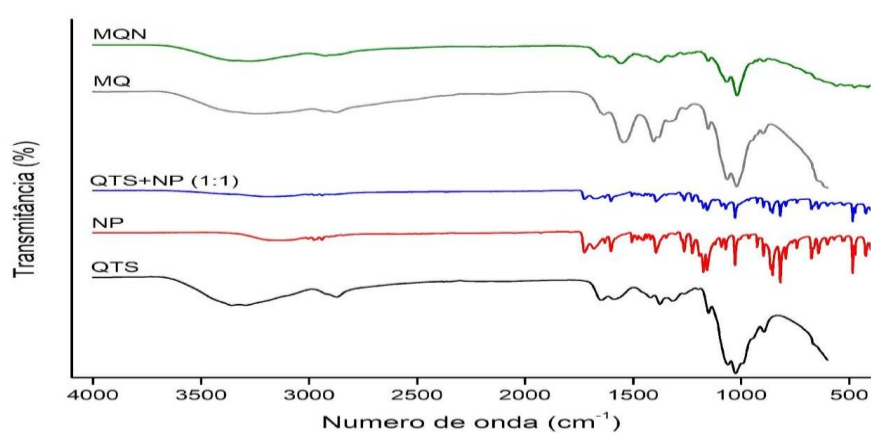
### **3.4 Análise espectroscópica no infravermelho**

Os espectros de infravermelho das amostras estão expostos na Figura 7 e as principais bandas de estiramento axial (Est.) e de deformação angular (Def.) estão resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4** – Principais bandas observadas nos espectros de FTIR das amostras.

Amostras	Comprimentos de onda (cm <sup>-1</sup> )						
	O-H (Est.)	C-H (Est.)	C=O (Est.)	N-H (Def.)	C-O-H (Est.)	C-O-C (Est.)	Aromático (Def.)
MQN	3237	2939	1641	1545	1064	1020	-
MQ	3272	2863	1636	1541	1070	1018	-
QTS+NP (1:1)	3150	2935	1724	-	1271	1023	749
NP	3153	2939	1725	-	1264	1019	818
QTS	3323	2879	1650	1542	1062	1020	-

Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 7** - Espectros de FTIR das amostras.

Fonte: Dados da pesquisa.

Observando-se o perfil espectral das amostras, percebe-se que MQN, MQ e QTS são semelhantes entre si. Nas três amostras verificou-se a presença de bandas sugestivas de estiramento axial de N-H e O-H, as quais estão sobrepostas nas regiões entre 3323 cm<sup>-1</sup> e 3237 cm<sup>-1</sup>. Já a mistura física possui um perfil espectral semelhante ao fármaco, onde ambos apresentaram esses estiramentos em menores números de onda, entre 3153 cm<sup>-1</sup> e 3150 cm<sup>-1</sup>, devido a não existência de bandas de estiramento axial N-H no fármaco, as quais se apresentam em números de onda acima de 3200 cm<sup>-1</sup>. Todas as amostras apresentaram bandas nas regiões entre 2863 cm<sup>-1</sup> e 2939 cm<sup>-1</sup>, que são sugestivas de estiramento axial de C-H

simétrico e assimétrico de metilas e metilenos. Todas também apresentaram bandas nas regiões de  $1636\text{ cm}^{-1}$  a  $1725\text{ cm}^{-1}$ , indicativas de vibrações por estiramento axial de carbonilas. Entretanto, nas amostras MQN, MQ e QTS as vibrações ocorreram em menor faixa de número de onda, pois possuem carbonilas de amida I na quitosana entre  $1636\text{ cm}^{-1}$  e  $1650\text{ cm}^{-1}$ . Já a mistura física e NP apresentam essas bandas em números de onda mais altos,  $1724\text{ cm}^{-1}$  e  $1725\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, pois os valores são relativos a carbonilas de ácido carboxílico, ausentes no polímero e presentes no fármaco, como pode ser visto nas Figuras 1 e 2.

São verificados também bandas de transmitância referentes a deformação angular simétrica de  $\text{NH}_2$  entre  $1542\text{ cm}^{-1}$  e  $1545\text{ cm}^{-1}$ , presentes apenas nas amostras MQN, MQ e QTS. Essas amostras apresentaram bandas de estiramento axial de ligações C-O de álcoois nas regiões de  $1062\text{ cm}^{-1}$  a  $1070\text{ cm}^{-1}$ , já a mistura física e NP apresentaram bandas de estiramento axial de ligações C-O carboxílicas, nas regiões de  $1264\text{ cm}^{-1}$  a  $1271\text{ cm}^{-1}$ . Além disso, todas as amostras apresentaram bandas nas regiões  $1019\text{ cm}^{-1}$  a  $1023\text{ cm}^{-1}$  características de estiramento axial de C-O-C de éter.

Outra diferença evidenciada entre as amostras é relativa às deformações angulares de aromáticos, com número de onda em  $749\text{ cm}^{-1}$  e  $818\text{ cm}^{-1}$ , apenas presentes nos espectros do fármaco e da mistura física, já que a quitosana não possui anéis aromáticos (Figura 2). Sendo assim, pode-se verificar que MQN apresentou um perfil espectral semelhante ao polímero, já a mistura física apresenta o mesmo perfil do fármaco, corroborando com os resultados de Mura e colaboradores (2003).

Nem na mistura física, nem em MQN ocorreu a presença de novas bandas ou alargamento das mesmas pela mistura dos componentes, alterações que, se presentes, indicariam incompatibilidade química (CHADHA, BHANDARI, 2014; SHOAIIB et al., 2018). Sendo assim, pode-se indicar a compatibilidade química entre o naproxeno e a quitosana.

### **3.5 Doseamento do fármaco em MQN por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)**

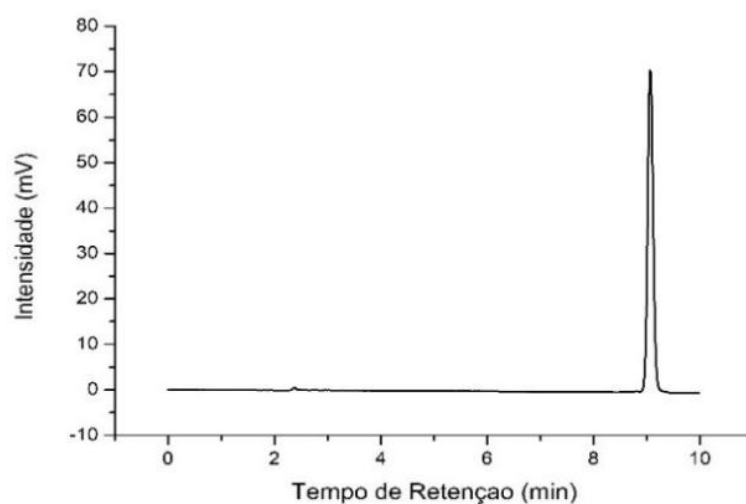
Foi realizada a avaliação da seletividade do método a partir da comparação dos picos cromatográficos de uma solução-padrão do fármaco e da solução-amostra (MQN), preparada a partir de MQN, mediante a análise da pureza de pico no naproxeno observando a presença

de algum interferente, como produtos de degradação e/ou impurezas, que surgissem no mesmo tempo de retenção do fármaco.

Não foi verificada a coeluição de qualquer outro composto próximo ao tempo de retenção do naproxeno, que em ambas as análises cromatográficas foi próximo a 9 minutos, sendo 9,05 minutos para solução padrão e 9,2 minutos para solução-amostra, como pode ser observado nos cromatogramas das Figuras 8 e 9.

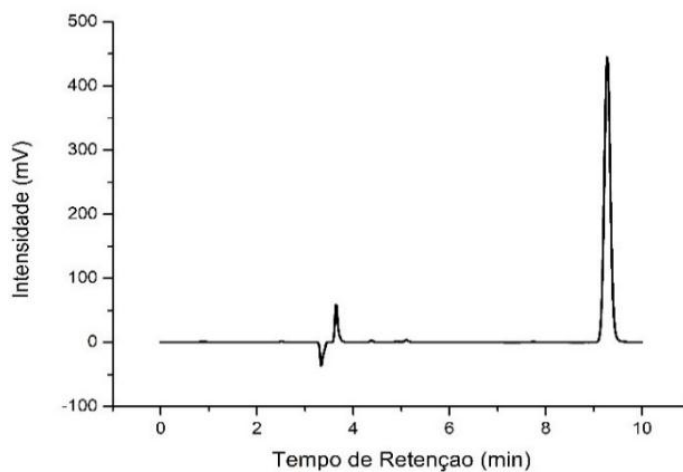
Esse resultado indica que o método foi seletivo na separação e identificação do naproxeno.

**Figura 8** – Cromatograma da solução padrão de naproxeno.



**Fonte:** Dados da pesquisa.

**Figura 9** – Cromatograma da amostra MQN.



**Fonte:** Dados da pesquisa.



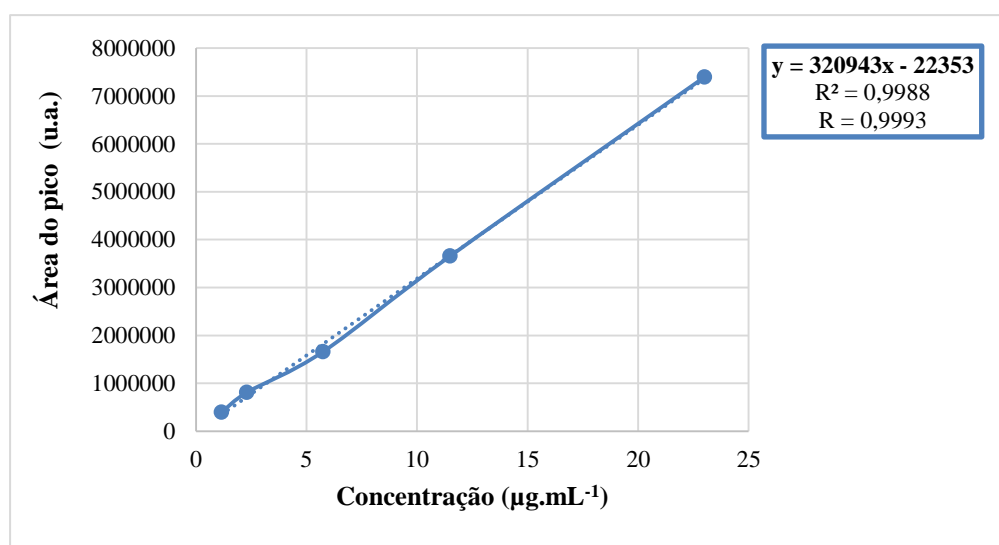
A curva de calibração foi preparada conforme a metodologia de Hsu e colaboradores (2005) com a finalidade de obter, pelos parâmetros de linearidade, a equação da reta e, com ela, quantificar do fármaco em MQN para o doseamento do fármaco na matriz polimérica. Os pontos da curva de calibração relacionaram a concentração dos padrões com as médias das áreas dos picos, já que cada concentração foi analisada em triplicata (Tabela 5). Esses pontos foram, então, correlacionados por regressão linear utilizando o método dos mínimos quadrados para elaboração da curva de calibração e, assim, calcular os coeficientes de correlação e de determinação e obter a equação da reta (Figura 10).

**Tabela 5** – Valores das médias das áreas obtidas na construção da curva analítica.

Concentração ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ )	1,15	2,3	5,75	11,5	23
Área do pico (u.a.)	390999,2	799286,7	1657761	3654162	7400304
	394980,6	812514,1	1668542	3651363	7384726
	395586,4	812228,4	1654561	3666015	7397314
<b>Média das áreas</b>	<b>393.855,4</b>	<b>808.009,7</b>	<b>1.660.288</b>	<b>3.657.180</b>	<b>7.394.115</b>
<b>Coefficiente de variação (CV)</b>	0,632724	0,935103	0,441189	0,212678	0,111806

Fonte: Dados da pesquisa.

**Figura 10** – Curva analítica de calibração.



Fonte: Dados da pesquisa.

Todos os desvios-padrões relativos entre as áreas dos picos numa mesma concentração apresentaram diferença menor que 5% (Tabela 5), indicando que não houve significância nas diferenças numéricas entre as áreas nas triplicatas. Além disso, o coeficiente de correlação,

representado como “R” na Figura 10, teve valor maior que 0,990, conforme os critérios da validação de métodos analíticos da RDC 166/2017 (BRASIL, 2017). Isso significa que o método obteve linearidade satisfatória para a correlação da área do pico cromatográfico com a concentração do fármaco para doseamento do mesmo em MQN.

A área do pico cromatográfico da solução de MQN foi determinada e, pela da equação da reta (Ver Figura 10), obteve-se a concentração experimental (CE) da solução-amostra (Tabela 5). Ao se comparar a concentração experimental à concentração teórica (CT) da solução-amostra verificou-se uma massa experimental de fármaco na membrana igual a 9,184 mg.

**Tabela 6** – Resultados análise cromatográfica para a amostra MQN

<b>Concentração teórica da solução-amostra</b>	13,73 µg/mL
<b>Área do pico cromatográfico da solução-amostra</b>	4024074,79 u.a.
<b>Concentração experimental da solução-amostra</b>	12,61 µg/mL
<b>Massa teórica de fármaco em MQN</b>	10 mg
<b>Massa experimental de fármaco em MQN</b>	9,184 mg

Fonte: Dados da pesquisa.

A quantidade de fármaco presente na amostra MQN foi satisfatória tendo em vista o caráter hidrofóbico do naproxeno e que foi desenvolvido um sistema binário, sem tensoativos e sem cossolventes.

#### 4. CONCLUSÃO

Verificou-se que o desenvolvimento das membranas de quitosana-naproxeno, pelo método sol-gel, foi viável mediante os parâmetros utilizados. Pela análise microscópica foi evidenciada e confirmada pelo DSC, a presença de cristais de naproxeno dispersos nessa membrana. A presença do fármaco conferiu maior rugosidade ao produto obtido, possivelmente, por modificar a superfície da membrana, sendo constatado o dobro de rugosidade em MQN em relação a MQ. Os dados de FTIR demonstraram uma predominância do perfil do polímero e indicaram compatibilidade química e física entre os componentes de MQN. O DSC indicou também uma amorfização parcial do fármaco na matriz polimérica e confirmou a compatibilidade físico-química já mencionada. Além disso, o doseamento por CLAE revelou que o método sol-gel permitiu a adsorção do fármaco quase em sua integralidade, evidenciando que esse método, além de reproduzível e de relativa simplicidade,

foi eficaz para desenvolvimento de um dispositivo tópico contendo anti-inflamatório não-esteroidal, com compatibilidade matriz-fármaco e potencialmente adesivo.

## REFERÊNCIAS

- ARAGÓN, D. M., VERGEL, N. E., OSPINA, L. F., MARTÍNEZ, F., ROSAS, J. E. Efecto de naproxeno microencapsulado en microesferas de ácido poli (láctico-co-glicólico) sobre edema plantar inducido por carragenina en ratas. **Vitae**, v. 17, n. 1, p. 59-65, 2010.
- BARAKAT, N. S. Optimization of physical characterization, skin permeation of naproxen from glycofurol-based topical gel. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 4, n. 2, p. 154, 2010.
- BHISE, K. S.; DHUMAL, R. S.; PARADKAR, A. R.; KADAM, S. S. Effect of drying methods on swelling, erosion and drug release from chitosan–naproxen sodium complexes. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2008.
- BRASIL. RDC N° 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil.**, v. 2017, p. 22, 2017.
- CARVALHO, L. C.; RIBEIRO, D.; SEIXAS, R. S.; SILVA, A. M.; NAVE, M.; MARTINS, A. C.; ERHARDT, S.; FERNANDES, E.; CABRITA, E. J.; MARQUES, M. M. B. Synthesis and evaluation of new benzimidazole-based COX inhibitors: a naproxen-like interaction detected by STD-NMR. **RSC Advances**, v. 5, n. 61, p. 2-12, 2013.
- CHADHA, R., BHANDARI, S. Drug–excipient compatibility screening - Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis**, v. 87, p. 82-97, 2014
- CORTI, G., MAESTRELLI, F., CIRRI, M., MURA, P., & ZERROUK, N. Dissolution and permeation properties of naproxen from solid-state systems with chitosan. **Drug Delivery**, v. 15, n. 5, p. 303-312, 2008.
- DEVI, N.; DUTTA, J. Preparation and characterization of chitosan-bentonite nanocomposite films for wound healing application. **Internacional Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 104, p. 1897-1904, 2017.
- DUPEYRÓN, D., KAWAKAMI, M., FERREIRA, A. M., CACEREZ\_VELEZ, P. R., RIEUMONT, J., AZEVEDO, R. B., CARVALHO, J. C. T. Design of indomethacin-loaded nanoparticles: effect of polymer matrix and surfactant. **International Journal of Nanomedicine**, v. 8, p. 3467-3478, 2013.
- FRÁGUAS, R. M., ROCHA, D. A., QUEIROZ, E. D. R., ABREU, C. M. P. D., SOUSA, R. V. D., & OLIVEIRA JÚNIOR, E. N. D. Caracterização química e efeito cicatrizante de quitosana, com baixos valores de massa molar e grau de acetilação, em lesões cutâneas. **Polímeros**, v. 25, n. 2, p. 205-211, 2015.
- GHOSH, P., BHISE, K. S., PARADKAR, A. R., BODHANKAR, S. L., & KADAM, S. S. Reduced ulcerogenic potential and antiarthritic effect of chitosan–naproxen sodium complexes. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 3, p. 896-902, 2012.
- GONÇALVES, S. S.; ANTUNES, L. B.; SILVEIRA, M. F. A.; SOUZA, A. R. M.; CARVALHO, D. M. Efeito do glicerol nas propriedades mecânicas de filmes a base de quitosana. **DESAFIOS - Revista Interdisciplinar Da Universidade Federal Do Tocantins**, v. 6, n. Especial, p. 110-117, 2019.

- GOUDA, M.; ELAYAAN, U.; YOUSSEF, M. M. Synthesis and biological activity of drug delivery system based on chitosan nanocapsules. **Advances in Nanoparticles**, Irvine, v. 3, p. 148–158, 2014.
- GUPTA, V.; DWIVEDI, A.; TRIVEDI, N.; JAIN, N. K.; GARUD, N.; JAIN, D. K. Formulation and Evaluation of Naproxen Gel Containing Tulsi Oil as Penetration Enhancer. **International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 1, n. 3, p. 153, 2009.
- HAMZAH, Z. O; ALI, W. K. Utilization of Natural Polyelectrolytes in the Preparation of Naproxen as Sustained Release Matrix Tablet. **Al-Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 2, p. 17-29, 2019.
- HECKEN, A. V.; SCHWARTZ, J. I.; DEPRÉ, M.; LEPELEIRE, I.; DALLOB, A.; TANAKA, W.; WYNANTS, K.; BUNTINX, A.; ARNOUT, J.; WONG, P. H.; EBEL, D. L.; GERTZ, B. J.; SCHEPPER, P. J. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX 2 versus COX 1 in healthy volunteers. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 40, n. 10, p. 1109-1120, 2000.
- HSU, Y. H., LIOU, Y. B., LEE, J. A., CHEN, C. Y., & WU, A. B. Assay of naproxen by high- performance liquid chromatography and identification of its photoproducts by LC- ESI MS. **Biomedical Chromatography**, v. 20, n. 8, p. 787-793, 2005.
- INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, N. e Q. I. (INMETRO); **Orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos, DOQ-CGCRE-008, 2003.** [s.l: s.n.].
- JANEGITZ, B. C., LOURENÇÃO, B. C., LUPETTI, K. O., FATIBELLO-FILHO, O. Desenvolvimento de um método empregando quitosana para remoção de íons metálicos de águas residuárias. **Quimica Nova**, v. 30, n. 4, p. 879-884, 2007.
- KAMOUN, E. A., KENAWY, E. R. S., CHEN, X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. **Journal of advanced research**, v. 8, n. 3, p. 217-233, 2017.
- LAL, S.; ARORA, S.; SHARMA, C. Synthesis, thermal and antimicrobial studies of some Schiff of chitosan. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 124, p. 909-916, 2016.
- LEONHARDT, E. E., KANG, N., HAMAD, M. A., WOOLEY, K. L., & ELSABAHY, M. Absorbable hemostatic hydrogels comprising composites of sacrificial templates and honeycomb-like nanofibrous mats of chitosan. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 2307, 2019.
- LINO, M. E. S.; RUELA, A. L. M.; TREVISAN, M. G.; PEREIRA, G. R. Influence of hydration and crosslinking in transdermal delivery of nicotine from chitosan-based gels by thermal analysis. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapeste, v. 130, p. 1455-1461, 2017.
- LUBET, R. A.; SCHEIMAN, J. M.; BODE, A.; WHITE, J.; MINASIAN, L.; JULIANA, M. M.; BORING, D. L.; STEELE, V. E.; GRUBBS, C. J. Prevention of chemically induced urinary bladder cancers by naproxen: Protocols to reduce gastric toxicity in humans do not alter preventive efficacy. **Cancer Preventior Research**, v. 8, n. 4, p 296-302, 2015.
- MACHADO, A.E. **Produção de matrizes à base de quitosano para o tratamento de feridas.** Tese (Tese em Engenharia Biológica) – Universidade Nova de Lisboa, p. 23. 2012.

MEIRELLES, L. M. A. Estabilidade de medicamentos: Estado da arte. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 11, n. 4, p. 06-26, 2014.

MILUNPOHJA, S., JYRKÄ, J., KÄRKKÄINEN, J. M., KASTARINEN, H., HEIKKINEN, M., PAAJANEN, H., RANTANEN, T., HARTIKAINEN, J. E. K. Long-term mortality and causes of death in endoscopically verified upper gastrointestinal bleeding: comparison of bleeding patients and population controls. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 52, n. 11, p. 1211-1218, 2017.

MURA, P., ZERROUK, N., MENNINI, N., MAESTRELLI, F., & CHEMTOB, C. Development and characterization of naproxen–chitosan solid systems with improved drug dissolution properties. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.19, n. 1, p. 67-75, 2003.

OSÓRIO, L. R.; MENEGUIN, A. B.; SILVA, H. B.; BARRETO, H. M.; OSAJIMA, J. A.; FILHO, E. C. S. Evaluation of physico-chemical properties and antimicrobial synergic effect of ceftazidime-modified chitosan. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapeste, p. 1-8, 2018.

PERCHYONOK, V. T.; REHER, V.; ZHANG, S.; GROBLER, S. R.; OBERHOLZER, T. G.; MASSEY, W. Insights and relative effect of aspirin, naproxen, and ibuprofen containing hydrogels: from design to performance as a functional dual capacity restorative material and build in free radical defense: In-vitro studies. **Open Journal of Stomatology**, Irvine, v. 4, p. 73–83, 2014.

PEREIRA, J. S., APOLINARIO, P. P., BREDER, J. D. S. C., DA SILVA, J. B., & DE MELO LIMA, M. H. Efeito da quitosana e alginato na cicatrização de feridas: revisão integrativa. **Revista Enfermagem Atual InDerme**, v. 84, n. 22, 2018.

PEREIRA, M. A. V., FONSECA, G. D., SILVA-JÚNIOR, A. A., FERNANDES-PEDROSA, M. F., DE MOURA, M. D. F., BARBOSA, E. G., GOMES, A. P. B., DOS SANTOS, K. S. C. R. Compatibility study between chitosan and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 116, n. 2, p. 1091-1100, 2014.

POORNACHARY, S. K., CHIA, V. D., YANI, Y., HAN, G., CHOW, P. S., TAN, R. B. Anisotropic crystal growth inhibition by polymeric additives: impact on modulation of naproxen crystal shape and size. **Crystal Growth & Design**, v. 17, n. 9, p. 4844-4854, 2017.

RONDON, C., ARGILLIER, J. F., & LEAL-CALDERON, F. Delivery of functional polyelectrolytes from complexes induced by salt addition: Impact of the initial binding strength. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 436, p. 154-159, 2014.

SAMANEH, S., ZHILA, T., SAEID, E., ELHAM, M. A., ALI, K., FAROUGHI, F., MITRA, A. A Case-control Study on the Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) in Mashhad, Iran. **Asian Journal of Research and Reports in Gastroenterology**, v. 1, n. 1, p. 1-9, 2018.

SHOAI, Q., ABBAS, N., IRFAN, M., HUSSAIN, A., ARSHAD, M. S., HUSSAIN, S. Z., LATIF, S., BUKHARI, N. I. Development and evaluation of scaffold-based nanosponge formulation for controlled drug delivery of naproxen and ibuprofen. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 8, p. 1465-1474, 2018.

SILVA, P. C. D.; PORTELA, A. S.; LIMA, R. S. C.; SANTANA, C. P.; MEDEIROS, A. C. D.; SIMÕES, M. O. S. Compatibility study between lipoic acid with polymers used in controlled drug release systems. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, Budapeste, v. 123, p. 965-971, 2016.

SOUSA, F. M., ALMEIDA, T. G., CANEDO, E. L., BARBOSA, R. C., FOOK, M. V. L. Síntese e Caracterização de Membranas Porosas de Quitosana com Hidroxiapatita Obtida a partir da Casca do Ovo de Galinha. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 12, n. 3, p. 205-211, 2017.

SONG, J. S., SOHN, Y. T. Crystal forms of naproxen. **Archives of pharmacal research**, v. 34, n. 1, p. 87, 2011.

YADHURAJ, S. R., KUMARI, U. Measurement of thickness and roughness using gwyddion. **3rd International Conference on Advanced Computing and Communication Systems**, v. 1, p. 1-5, 2016.

YEOMANS, N. D., GRAHAM, D. Y., HUSNI, M. E., SOLOMON, D. H., STEVENS, T., VARGO, J., LIBBY, P. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 47, n. 11, p. 1453-1463, 2018.

ZHENG, W., YOO, K. H., CHOI, J. M., PARK, D. H., KIM, S. K., KANG, Y. S., EL-ATY, A. M. A., HACIMÜFTÜOĞLU, A. WANG, J., SHIM, J. H., SHIN, H. C. Residual detection of naproxen, methyltestosterone and 17 $\alpha$ - hydroxyprogesterone caproate in aquatic products by simple liquid–liquid extraction method coupled with liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Biomedical Chromatography**, v. 33, n. 1, p. 151-158, 2019.

## AGRADECIMENTOS

Às minhas tias Maria Sant'Ana e Amara Santana, que são duas mães que Deus me deu, por todo apoio, cuidado e amor. Se hoje eu posso alcançar esse sonho, é porque o amor de vocês foi a ponte para isso.

À minha avó Maria Leite da Silva (*in memoriam*), por sonhar esse sonho comigo, sempre confiar em mim e por ser a minha maior inspiração na vida. Obrigado por cuidar tanto de mim!

Ao meu tio Antônio Januário da Silva (*in memoriam*), que foi o pai que Deus me deu, por ser meu amigo, por torcer por mim e por ser sempre meu anjo da guarda.

À minha namorada Débora Ketley, por ser meu porto seguro, meu local de conforto e minha companheira. Obrigado por todo amor, cuidado, companhia, compreensão, carinho e incentivo desde os primeiros períodos do curso.

À minha orientadora Rosemary Sousa Cunha Lima, por sempre ser tão atenciosa e estar sempre com a mão estendida e disposta a ajudar. Obrigado por todas as portas que abriste para mim.

À minha coorientadora, Lidiane Pinto Correia, por todos ensinamentos e contribuições acadêmicas.

Aos Doutores Paulo César Dantas e Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, membros da banca examinadora, pela disposição e pelas valiosas contribuições.

Aos Laboratórios Certbio (Laboratório de Certificação de Biomateriais) da UEPB e da UFCG, ao LABDEM (Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos) e ao LAC (Laboratório de Análises Clínicas) nas pessoas dos técnicos Lidiane Pinto, Paulo César Dantas e Gisele Araújo, e do professor Clênio Duarte, pelas contribuições que permitiram o desenvolvimento desse estudo.



Aos amigos Demis Melo, Otávio Castro, Laryssa Mirelle e Davidson Wanderley. Obrigado pela amizade e pelas suas participações nessa conquista.

A todos, meu muito obrigado!