



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO - DEP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE
PRODUÇÃO – PPGE

KLÁUDIA MARIA MACHADO NEVES SILVA

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E POTENCIAIS
APLICAÇÕES DE BLENDS E COMPÓSITOS BASEADOS
EM ALGINATO, CARBOXIMETILCELULOSE E XANTANA**

Belo Horizonte, 11 de setembro de 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – UFMG
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO - DEP
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO – PPGE

KLÁUDIA MARIA MACHADO NEVES SILVA

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E POTENCIAIS
APLICAÇÕES DE BLENDS E COMPÓSITOS BASEADOS
EM ALGINATO, CARBOXIMETILCELULOSE E XANTANA**

Tese apresentada ao programa de pós-graduação
em Engenharia de Produção como requisito para
obtenção do título de doutora em Engenharia de
Produção

Linha de pesquisa: Processos de Fabricação e
Materiais

Orientador: Paulo Eustáquio de Faria (UFMG)

Coorientadora: Priscila Pereira Silva-Caldeira
(CEFETMG)

Belo Horizonte
Escola de Engenharia - UFMG
2020

S586d	<p>Silva, Kláudia Maria Machado Neves. Desenvolvimento, caracterização e potenciais aplicações de blendas e compósitos baseados em alginato, carboximetilcelulose e xantana [recurso eletrônico] / Kláudia Maria Machado Neves Silva. - 2020. 1 recurso online (165 f. : il., color.) : pdf.</p> <p>Orientador: Paulo Eustáquio de Faria. Coorientador: Priscila P. Silva-Caldeira.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.</p> <p>Anexos e apêndices: f. 122-165.</p> <p>Bibliografia: f. 104-121. Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.</p> <p>1. Engenharia de produção - Teses. 2. Alginatos - Teses. 3. Blendas poliméricas - Teses. 4. Compósitos poliméricos - Teses. I. Faria, Paulo Eustáquio de. II. Caldeira, Priscila Pereira Silva. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia. IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 658.5(043)</p>
-------	--



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE PRODUÇÃO

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E POTENCIAIS APLICAÇÕES DE BLENDS E COMPÓSITOS POLIMÉRICOS BASEADOS EM ALGINATO, CARBOXIMETILCELULOSE E XANTANA

KLÁUDIA MARIA MACHADO NEVES SILVA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, como requisito para obtenção do grau de Doutor em ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, área de concentração PESQUISA OPERACIONAL E INTERVENÇÃO EM SISTEMAS SOCIOTÉCNICOS, linha de pesquisa Processos de Fabricação e Materiais.

Aprovada em 11 de setembro de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Paulo Eustáquio de Faria - Orientador

UFMG

Prof(a). Priscila Pereira Silva Caldeira - Coorientadora

CEFET-MG

Prof(a). Patricia Santiago de Oliveira Patricio

CEFET-MG

Prof(a). Eder José Siqueira

UFMG

Prof(a). Luciano Machado Gomes Vieira

UFMG

Prof(a). João Carlos Campos Rubio

UFMG

Belo Horizonte, 11 de setembro de 2020.

“Em Ti confiarão os que conhecem o Teu nome; porque Tu, Senhor, nunca desamparaste os que Te buscam”. Sl. 9:10

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Eterna Trindade por todas as bênçãos recebidas na vida;

Agradeço à minha família pelo apoio durante a realização deste trabalho;

Agradeço aos professores do departamento de Engenharia de Produção, área de concentração - processos de fabricação e materiais, por permitirem a entrada no doutorado;

Agradeço à professora Priscila Silva-Caldeira por aceitar a coorientação e abrir as portas do CEFETMG para a produção dos materiais e análises;

Agradeço aos professores Éder Siqueira e Patrícia Patrício por terem aceitado o convite para participarem da banca examinadora;

Agradeço aos professores Gisele Goulart, João Batista Barbosa, Rochel Monteiro Lago, Maria Irene Yoshida, Mariana Quezado, Luiza Marilac, Armando Cunha Júnior por me auxiliarem nas técnicas de caracterização e pelos conselhos durante a realização das atividades;

Agradeço ao CEFETMG, através dos professores e técnicos departamentos de Química e Engenharia de Materiais, que permitiram que eu utilizasse alguns equipamentos para os testes;

Agradeço ao Centro de Microscopia da UFMG pelas análises de Microscopia Eletrônica de Varredura obtidas;

Agradeço ao CDTN, através dos professores e técnicos, que permitiram que eu fizesse as análises de DRX e a esterilização dos materiais obtidos;

Agradeço ao Departamento de Química da UFMG, através dos alunos de pós-graduação e dos professores, que me auxiliaram nas técnicas de análise térmica, de absorção atômica, reológicas, dentre outras para a realização do trabalho;

Agradeço ao Instituto de Ciências Biológicas da UFMG, através dos alunos de pós-graduação, técnicos e dos professores, que auxiliaram na determinação da massa molar dos polímeros e na análise da toxicidade do material obtido;

Agradeço à Faculdade de Farmácia da UFMG, através dos alunos de pós-graduação e professores, por me auxiliarem nos testes farmacológicos dos materiais obtidos;

Agradeço aos amigos e colegas de profissão da UFMG e do CEFET pelo apoio durante todos os anos de trabalho;

Agradeço ao IFMG-GV por me conceder alguns dias da semana para a condução das atividades de doutorado;

Agradeço à Capes por proporcionar o fomento para condução das atividades de doutorado.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE TABELAS	XIX
LISTA DE EQUAÇÕES	XXII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XXIV
LISTA DE GRUPOS QUÍMICOS CITADOS	XXVI
LISTA DOS NOMES DOS COMPOSTOS PREPARADOS	XXVII
RESUMO	XXVIII
ABSTRACT	XXIX
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos geral e específicos	2
1.2 Justificativa	3
1.3 Organização do trabalho	4
2 REVISÃO TEÓRICA SOBRE POLÍMEROS, HIDROGÉIS, COMPÓSITOS E ALGUMAS APLICAÇÕES	5
2.1 Introdução aos polímeros	5
2.2 Blendas poliméricas, técnicas de reticulação e compósitos poliméricos nanoestruturados.....	6
2.3 Hidrogéis e a formação dos biopolímeros para aplicações biomédicas.....	11
2.4 Algumas aplicações dos polímeros naturais nas mais variadas formas	12
<i>2.4.1 Polímeros biodegradáveis e suas aplicações.....</i>	<i>13</i>
<i>2.4.2 Biopolímeros utilizados como scaffolds.....</i>	<i>14</i>
<i>2.4.2.1 Scaffolds e a regeneração do tecido ósseo.....</i>	<i>16</i>
<i>2.4.3 Biopolímeros aplicados no tratamento e regeneração do tecido ocular.....</i>	<i>17</i>
3 REVISÃO TEÓRICA DOS BIOPOLÍMEROS E DAS PRINCIPAIS TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO USADOS NESTE TRABALHO	20

3.1 Alginato	20
3.2 Carboximetilcelulose	23
3.3 Goma Xantana	24
3.4 Blendas de alginato e carboximetilcelulose e xantana e carboximetilcelulose.....	26
3.5 Nanocristais de Celulose	27
3.6 Técnicas de caracterização para avaliar a estrutura física dos polímeros.....	28
3.6.1 <i>Massa molar.....</i>	29
3.6.2 <i>Resistência à tração dos polímeros.....</i>	31
3.6.3 <i>Intumescimento</i>	32
3.6.4 <i>Degradação hidrolítica (Biodegradação).....</i>	33
3.6.5 <i>Liberção controlada de fármacos</i>	35
3.6.6 <i>Permeabilidade ao vapor de água (WVP)</i>	39
3.6.7 <i>Reologia aplicada aos polímeros.....</i>	40
4 RESULTADO E DISCUSSÕES	44
4.1 Formação e caracterização dos filmes comestíveis baseados em polissacarídeos para aplicações em embalagens.....	45
4.1.1 <i>Materiais empregados.....</i>	45
4.1.2 <i>Método de preparo dos filmes.....</i>	46
4.1.3 <i>Técnicas de caracterização.....</i>	48
4.1.3.1 <i>Análise da massa molar dos polímeros.....</i>	49
4.1.3.2 <i>Análise por Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR).....</i>	49
4.1.3.3 <i>Análise por Difração de Raios X (DRX)</i>	50
4.1.3.4 <i>Análises por Termogravimetria (TGA) e Por Calorimetria Diferencial (DSC)</i>	50
4.1.3.5 <i>Análise Morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....</i>	50
4.1.3.6 <i>Ensaio de tração</i>	51
4.1.3.7 <i>Teste de permeabilidade ao vapor</i>	51

4.1.3.8	Teste de intumescimento	51
4.1.3.9	Teste de degradação no solo das amostras	52
4.1.3.10	Teste de toxicidade das amostras	52
4.1.3.11	Teste de cobertura e proteção contra o amadurecimento de frutas	53
4.1.3.12	Análise estatística.....	53
4.1.4	<i>Resultados e discussões</i>	53
4.1.4.1	Caracterizações químicas.....	53
4.1.4.2	Caracterização física.....	58
4.1.4.3	Teste de toxicidade no solo e proteção das frutas.....	64
4.1.5	<i>Considerações Finais</i>	66
4.2	Análise das soluções e formação de filmes da blenda Neutro6040 e do compósito com adição de nanocristais de celulose	68
4.2.1	<i>Materiais</i>	68
4.2.2	<i>Preparo das soluções</i>	69
4.2.2.1	Preparo da solução de nanocristais de celulose	69
4.2.2.2	Preparo das soluções dos filmes poliméricos	69
4.2.3	<i>Técnicas de caracterização dos filmes poliméricos</i>	70
4.2.3.1	Análise reológica	70
4.2.3.2	Análise Morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	70
4.2.3.3	Ensaio mecânicos, análise térmica e teste de intumescimento	70
4.2.3.4	Análise de viabilidade celular (AlamarBlue® teste)	71
4.2.3.5	Análise estatística	71
4.2.4	<i>Resultados e discussões</i>	71
4.2.5	<i>Considerações finais</i>	79
4.3	O efeito da reticulação nas propriedades da blenda Neutro6040 e do compósito Nano6040.....	81

4.3.1	<i>Materiais</i>	81
4.3.2	<i>Preparo</i>	81
4.3.2.1	Reticulação física usando íons cálcio e ferro (Amostras nomeadas de CAFE e NanoCAFE).....	82
4.3.2.2	Adição da cobertura oleosa (Amostras nomeadas de CAFEOLEO).....	82
4.3.2.3	Reticulação química (Amostras nomeadas de EPICAFE).....	83
4.3.3	<i>Técnicas de caracterização</i>	84
4.3.3.1	Teste de degradação hidrolítica (biodegradação)	84
4.3.3.2	Teste de Biocompatibilidade por CAM e viabilidade celular.....	84
4.3.3.3	Incorporação do fármaco Prednisona	85
4.3.3.4	Teste de liberação controlada de fármacos	86
4.3.4	<i>Resultados e discussões</i>	86
4.3.4.1	Caracterizações físico-químicas	86
4.3.4.2	Caracterização física dos materiais.....	90
4.3.4.3	Análise da viabilidade celular e compatibilidade dos filmes reticulados	95
4.3.4.4	Eficiência de incorporação do fármaco prednisona na matriz.....	97
4.3.4.5	Teste de liberação controlada do fármaco prednisona.....	97
4.3.5	<i>Considerações Finais</i>	99
5	CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS	101
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	104
7	APÊNDICES	122
7.1	Fluxograma dos processos de execução das atividades de formação dos filmes.....	123
7.2	Análise da distribuição de massa dos polissacarídeos.....	124
7.3	Espectros de infravermelho, Difractogramas e Curvas de TG e DSC dos reagentes precursores deste trabalho.....	127
7.4	Dados obtidos a partir das curvas de tensão X deformação para cada filme polimérico	129

7.5 Resultados obtidos para o teste de permeabilidade ao vapor de água para cada filme	136
7.6 Dados obtidos para o teste de intumescimento dos filmes produzidos	142
7.7 Dados do ensaio de tração das amostras Neutro6040 e Nano6040	146
7.8 Dados para o grau de intumescimento das amostras Neutro6040 e Nano6040	150
7.9 Dados do teste de viabilidade celular dos Filmes poliméricos	152
7.10 Dados dos testes iniciais para escolha da ordem de reticulação e tempo de análise	153
7.11 Dados de intumescimento das amostras reticuladas	155
7.12 Dados dos testes de degradação hidrolítica das amostras reticuladas.....	157
7.13 Dados do teste de citotoxicidade das amostras reticuladas	158
7.14 Dados do teste de liberação controlada da prednisona	160
7.15 Dados Modelos cinéticos de liberação controlada	162
ANEXOS	164

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Organograma da classificação dos polímeros	5
FIGURA 2: Formação de uma blenda polimérica a partir das redes IPN	7
FIGURA 3: Formação de rede polimérica semi-IPN	8
FIGURA 4: Possíveis formas dos nanomateriais	10
FIGURA 5: Quadro exemplificando a aplicação de bioplásticos em embalagens, sistemas de liberação de substâncias para agricultura.....	13
FIGURA 6: Quadro exemplificando a aplicação dos bioplásticos no setor de cosméticos e cobertura de feridas.....	14
FIGURA 7: Representação esquemática de <i>scaffolds</i> para crescimento celular.....	15
FIGURA 8: Quadro exemplificando a aplicação dos biopolímeros como suporte para crescimento celular	15
FIGURA 9: Estrutura do osso. (a) Osso com corte transversal; (b) organização da matriz óssea com seus cilindros osteônicos internos e a camada calcificada externa; (c) representação dos osteons com as veias e nervos em seu interior e os osteocitos (osteoblastos diferenciados); (d) osteocito cercado por receptores de membranas que interagem com as fibras de colágeno segundo sítios específicos; (e) fibras de colágeno que rodeiam dos osteocitos compactas e organizadas.	16
FIGURA 10: Quadro exemplificando a aplicação dos biomateriais na regeneração óssea	17
FIGURA 11: Representação do olho humano. 1 – Formulações que gelificam <i>in situ</i> ; 2 – Lentes de contato macias; 3- Adesivos e sistemas para o tratamento de machucados no local; 4 – Lentes intraoculares; 5 – Substituto vítreo; 6 – Sistemas de liberação intravítrea de fármacos; 7 – Carreadores de células e macromoléculas.....	18
FIGURA 12: Exemplos de biopolímeros aplicados na região ocular	19
FIGURA 13: Alginato de sódio. (a) blocos manurômicos (M); (b) blocos gularônicos (G); (c) blocos híbridos	21
FIGURA 14: (a) Estrutura química em blocos G do gel de alginato. (b) Representação esquemática da estrutura tipo “caixa de ovos”	22

FIGURA 15: Estrutura química da carboximetilcelulose	23
FIGURA 16: Estrutura química da Xantana.	25
FIGURA 17: Número de artigos por ano cujo título apresenta as palavras-chave concomitantemente: (A) Alginato e carboximetilcelulose ou CMC (Alginate and (Carboxymethyl cellulose or CMC)) em preto, Alginato e carboximetilcelulose ou CMC e Blenda (Alginate and (Carboxymethyl cellulose or CMC) and Blend) em vermelho, e Alginato e carboximetilcelulose ou CMC e Filme (Alginate and (Carboxymethyl cellulose or CMC) and Film) em laranja. (B) Xantana e carboximetilcelulose (Xanthan and (Carboxymethyl cellulose or CMC)) em preto, Xantana e carboximetilcelulose ou CMC e Blenda (Xanthan and (Carboxymethyl cellulose or CMC) and Blend) em vermelho, e Xantana e carboximetilcelulose e Filme (Xanthan and (Carboxymethyl cellulose or CMC) and Film) em laranja.....	27
FIGURA 18: Interação solvente e hidrogel no intumescimento. (a) representa o polímero seco na presença do solvente; (b) o estágio inicial de intumescimento; (c) o ponto de equilíbrio.	33
FIGURA 19: Tipos de erosão da matriz. A: erosão homogênea; B: erosão heterogênea; C: Erosão generalizada	34
FIGURA 20: Sistemas para liberação controlada.	36
FIGURA 21: Etapas para liberação controlada de fármacos a partir de matriz hidrofílica.....	37
FIGURA 22: Método de preparo das blendas poliméricas usadas neste trabalho	47
FIGURA 23: Mudança de coloração durante o preparo da amostra Base6040. Da esquerda para a direita: Amostra solubilizada à temperatura ambiente e depois homogeneizada a 45°C e a 97°C.....	55
FIGURA 24: Espectros na região do infravermelho dos filmes: 1- Neutro6040; 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575	55
FIGURA 25: Difração de raios X dos filmes poliméricos: 1- Neutro6040; 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575	56
FIGURA 26: Curva de análise térmica. A: TGA; B: DSC dos filmes formados: 1- Neutro6040; 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575. A marcação pontilhada indica a possível região da T _g , das amostras de filmes poliméricos.....	57

- FIGURA 27: Análise morfológica dos filmes obtidos a partir do MEV. Análise da superfície e do corte transversal dos materiais 59
- FIGURA 28: Curva de tensão em MPa e deformação dos filmes formados: 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575 60
- FIGURA 29: Grau de intumescimento dos filmes: 1- Neutro6040; 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575 63
- FIGURA 30: Foto das raízes das plantas de quiabo após 3 dias de germinação do quiabo..... 65
- FIGURA 31: Teste de amadurecimento das bananas. Fotos obtidas no 1º dia e no 15º dia de análise. 66
- FIGURA 32: Viscosidade x taxa de cisalhamento em função logarítmica das soluções de reagentes em temperatura ambiente e das amostras nas diferentes etapas do preparo. Ida (linha cheia) representa o aumento gradual da taxa cisalhante e a volta (linha pontilhada) a redução gradual dessa taxa..... 72
- FIGURA 33: Análise LVE das soluções de reagentes e das soluções das blendas nas diferentes temperaturas durante o preparo. A linha cheia indica o módulo de armazenamento (G') e a linha pontilhada o módulo de perda (G'') 73
- FIGURA 34: Análise do modo oscilatório. Tangente de delta (indicada pela linha cheia) e viscosidade complexa (indicada pela linha pontilhada) das soluções de reagentes e das soluções das blendas e do compósito nas diferentes temperaturas durante o preparo. 74
- FIGURA 35: Análise térmica. 1- TGA das amostras sólidas de Neutro6040 e nano6040; 2- DSC das mesmas amostras 75
- FIGURA 36: Imagem por MEV das amostras sólidas 1 – Neutro6040 e 2 – Nano6040 sendo (a) foto das amostras; (b) corte transversal e (c) superfície das amostras..... 76
- FIGURA 37: Teste de tração dos filmes Neutro6040 (preto) e Nano6040(vermelho) 77
- FIGURA 38: Teste de intumescimento das amostras de filmes Nano6040 (em vermelho) e Neutro6040 (em preto)..... 78
- FIGURA 39: Teste de viabilidade celular dos filmes Neutro6040 e Nano6040 em células de camundongos. Gráficos em cinza foram os resultados obtidos para as células

- mesenquimais e gráficos em amarelo foram os resultados obtidos para células de osteoblastos. 79
- FIGURA 40: Preparo das amostras reticuladas. Círculo amarelo representa o íon de cálcio, o círculo verde representa o íon de ferro, os bastões marrons representam os nanocristais de celulose e as linhas vermelhas, ligações cruzadas de epiclorigidrina. A figura não representa fielmente os tamanhos reais da amostra..... 82
- FIGURA 41: Espectrograma na região do Infravermelho das amostras dos filmes Neutro6040; Nano6040; 1- CAFE; 2- NANOCAFE; 3- CAFEOLEO; 4- EPICAFE 87
- FIGURA 42: Difrátogramas das amostras Neutro6040; Nano6040; 1- CAFE; 2- NANOCAFE; 3- CAFEOLEO; 4- EPICAFE..... 88
- FIGURA 43: A – Análise por TGA e B – Análise por DSC das amostras dos filmes 1- CAFE; 2- NANOCAFE; 3- CAFEOLEO; 4- EPICAFE. A seta indica o sentido exotérmico. E as marcações em laranja indicam as alterações presentes nas amostras..... 89
- FIGURA 44: Teste de intumescimento para as amostras 1 - CAFE; 2 - NANOCAFE; 3 - CAFEOLEO; 4 -EPICAFE; 90
- FIGURA 45: Curvas de degradação em função do tempo para as amostras 1 - CAFE; 2 - NANOCAFE; 3 - CAFEOLEO; 4 -EPICAFE..... 91
- FIGURA 46: Análise morfológica das amostras 1-CAFE; 2-NANOCAFE; 3-CAFEOLEO;4-EPICAFE, em que (a) análise da superfície e (b) análise da estrutura transversal dos polímeros reticulados 93
- FIGURA 47: MEV dos fragmentos das amostras 1-CAFE; 2-NANOCAFE; 3-CAFEOLEO;4-EPICAFE degradadas após 21 dias de teste. 94
- FIGURA 48: AlamarBlue® teste para células do tipo (A) mesenquimais e (B) osteoblastos de camundongos. Letras iguais indicam que não foram encontradas diferenças estatísticas nas médias dos valores analisados a um nível de significância de 0,05, segundo o teste Tukey..... 95
- FIGURA 49: Análise CAM para as amostras (a) apresenta os embriões que sobreviveram durante o teste da CAM e (b) os embriões que não sobreviveram durante os testes. 96

FIGURA 50: Curvas de liberação controlada do fármaco prednisona em tampão PBS para as amostras reticuladas	98
FIGURA 51: Fluxograma da execução do planejamento das atividades para a formação dos filmes e suas caracterizações.....	123
FIGURA 52: Espectro de massas obtido por MALDI-TOF (no modo negativo) para o polissacarídeo alginato	124
FIGURA 53: Espectro de massas obtido por MALDI-TOF (no modo negativo) para o polissacarídeo xantana	125
FIGURA 54: Espectro de massas obtido por MALDI-TOF (no modo negativo) para o polissacarídeo carboximetilcelulose	126
FIGURA 55: Espectros de Infravermelho dos polissacarídeos utilizados neste trabalho	127
FIGURA 56: Difractogramas dos polissacarídeos utilizados neste trabalho	128
FIGURA 57: Análises térmicas. Curvas de TG e DSC dos polissacarídeos utilizados neste trabalho	128
FIGURA 58: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0.	129
FIGURA 59: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base6040 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0.....	130
FIGURA 60: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base2575 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0.....	130
FIGURA 61: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra XCMCBase2575 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0.	131
FIGURA 62: Gráfico <i>boxplot</i> dos módulos de elasticidade para cada amostra: 2- Base6040 (5mm/min); 3- Base2575 (5mm/min); 4-XCMCBase2575 (5mm/min).....	131

- FIGURA 63: Ajuste linear para obtenção do módulo de elasticidade dos filmes poliméricos. Para todos os casos os resíduos tiveram a sua normalidade constatada, segundo o teste KS a um nível de significância de 0,05. 132
- FIGURA 64: Resultado da análise estatística ANOVA e comparação entre os filmes preparados em meio básico. Esse resultado indica que, segundo o teste de Tukey, as amostras tiveram o comportamento médio para o módulo de elasticidade diferente entre si, a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 135
- FIGURA 65: Foto dos recipientes após a realização do teste de WVP..... 136
- FIGURA 66: Análise da regressão linear das curvas de variação de massa em função do tempo para a análise de transmitância do vapor de água para o cloreto de cálcio. . Para todos os casos os resíduos tiveram a sua normalidade constatada, segundo o teste KS a um nível de significância de 0,05..... 137
- FIGURA 67: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra DUMMY indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 138
- FIGURA 68: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 139
- FIGURA 69: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base6040 indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 139
- FIGURA 70: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base2575 indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 140
- FIGURA 71: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra XCMCBase2575 indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 140
- FIGURA 72: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a comparação entre os filmes indicando que as amostras apresentaram um comportamento médio de ganho de massa em função do tempo diferente a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 141

- FIGURA 73: Teste de intumescimento dos filmes formados. Comparação da amostra seca e da amostra intumescida após 8h de análise 142
- FIGURA 74: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 143
- FIGURA 75: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 143
- FIGURA 76: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base2575 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 144
- FIGURA 77: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra XCMCBase2575 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 144
- FIGURA 78: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a comparação entre os filmes indicando que as amostras apresentaram um comportamento médio de intumescimento diferente a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0 145
- FIGURA 79: Ajuste linear para obtenção do módulo de elasticidade dos filmes poliméricos. Para todos os casos os resíduos tiveram a sua normalidade constatada, segundo o teste KS a um nível de significância de 0,05. 146
- FIGURA 80: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0. 148
- FIGURA 81: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Nano6040 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05. O resultado foi analisado pelo software Prisma® 5.0.... 149
- FIGURA 82: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 151

- FIGURA 83: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Nano6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 151
- FIGURA 84: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para as amostras de células contendo os materiais Neutro6040 e Nano6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0 152
- FIGURA 85: Análise da variância e comparação das médias, segundo o teste de Tukey, a partir do teste de intumescimento das amostras reticuladas, a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0. Dados analisados até 72h. 156
- FIGURA 86: Análise da variância e comparação das médias segundo o teste de Tukey a partir dos dados de degradação hidrolítica das amostras reticuladas, a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0..... 157
- FIGURA 87: Dados de comparação das médias , a partir do teste de Tukey, para os dados de viabilidade celular das células mesenquimais, obtidos pelo software Prisma 5.0, a um nível de significância de 0,05..... 158
- FIGURA 88: Dados de comparação das médias , a partir do teste de Tukey, para os dados de viabilidade celular das células osteoblóstos, obtidos pelo software Prisma 5.0, a um nível de significância de 0,05..... 159
- FIGURA 89: Análise de variância e comparação das médias pelo teste de Tukey para a eficiência de encapsulamento do fármaco na matriz polimérica. 160
- FIGURA 90: Análise de variância e comparação das médias pelo teste de Tukey para a porcentagem de fármaco liberada acumulada no meio de análise. Não foram observadas diferenças significativas entre os comportamentos médios das amostras estudadas a um nível de significância de 0,05. 161
- FIGURA 91: Modelos de cinética de liberação do fármaco prednisona para as amostras reticuladas. Na linha superior, amostra CAFE e na linha abaixo, amostra NANOCAFE..... 162
- FIGURA 92: Modelos de cinética de liberação do fármaco prednisona para as amostras reticuladas. Na linha superior, amostra CAFEOLEO e na linha abaixo, amostra EPICAFE 163

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Valores para o coeficiente difusional n	38
TABELA 2: Proporção da mistura alginato o xantana e carboximetilcelulose (CMC)	46
TABELA 3: Preparo das blendas, proporção de polímero utilizado e pH de preparo das soluções poliméricas	47
TABELA 4: Massa molar dos polímeros Alginato, Xantana e CMC obtidos por MALDI-TOF no modo negativo.....	54
TABELA 5: Módulo de elasticidade e limite de resistência à tração e alongação aproximada dos filmes de polissacarídeos	61
TABELA 6: Dados de transmissão e permeabilidade ao vapor e intumescimento máximo dos filmes obtidos.....	62
TABELA 7: Tamanho das raízes e energia de germinação após 3 dias e a porcentagem germinada após 7 dias de cultivo do quiabo	65
TABELA 8: Dados do módulo de elasticidade, limite de resistência à tração das amostras Neutro6040 e Nano6040	77
TABELA 9: Temperaturas de transição vítrea e temperaturas melt dos filmes reticulados	90
TABELA 10: Quantidade total de prednisona dispersa na matriz e a eficiência de incorporação deste fármaco	97
TABELA 11: Coeficientes de correlação e expoente difusional para as amostras analisadas.	99
TABELA 12: Distribuição da massa molar do Alginato obtida por MALDI-TOF no modo negativo.....	124
TABELA 13: Distribuição da massa molar da Xantana obtida por MALDI-TOF no modo negativo.....	125
TABELA 14: Distribuição da massa molar da Carboximetilcelulose obtida por MALDI-TOF no modo negativo.....	126

TABELA 15: Dados do módulo de elasticidade obtido para cada corpo de prova testado de cada amostra.....	129
TABELA 16: Dados da equação da reta obtida a partir do comportamento médio dos filmes durante o ensaio de tração.....	132
TABELA 17: Dados Médios da região linear selecionada para o gráfico de tensão x deformação.....	132
TABELA 18: Dados de limite de resistência à tração (LRT) dos corpos de prova de cada amostra.....	135
TABELA 19: Dados da pressão de vapor e dos insumos para análise de permeação do vapor de água.....	136
TABELA 20: Dados da média das variações das massas obtidas em função do tempo para o cálculo da transmitância do vapor.....	137
TABELA 21: Dados obtidos a partir da curva de variação da massa em função do tempo...	138
TABELA 22: Dados do intumescimento médio de cada filme polimérico.....	142
TABELA 23: Dados do módulo de elasticidade (E) dos corpos de provas das amostras.....	146
TABELA 24: Dados da equação da reta obtida a partir do comportamento médio dos filmes durante o ensaio de tração.....	146
TABELA 25: Dados Médios da região linear selecionada para o gráfico de tensão x deformação.....	147
TABELA 26: Limite de resistência à tração (LRT) dos corpos de prova de cada uma das amostras.....	149
TABELA 27: Dados do intumescimento médio dos filmes Neutro6040 e Nano6040.....	150
TABELA 28: Dados obtidos de porcentagem de células vivas a partir do teste de viabilidade celular.....	152
TABELA 29: Proporção de nanocristais de celulose para a formação de compósitos.....	153
TABELA 30: Seleção da forma de reticulação empregada na amostra Neutro6040 – Teste preliminar.....	153

TABELA 31: Dados médios da variação de massa das amostras reticuladas intumescidas	155
TABELA 32: Dados médio de porcentagem de perda de massa por tempo de análise para cada uma das amostras reticuladas	157
TABELA 33: Dados da quantidade de células mesenquimais de camundongos vivas, a partir do teste AlamarBlue® para determinação da viabilidade celular	158
TABELA 34: Dados da quantidade de células osteoblastos de camundongos vivas, a partir do teste AlamarBlue® para determinação da viabilidade celular	159
TABELA 35: Dados da eficiência de encapsulamento do fármaco prednisona na matriz reticulada. Todos os testes foram conduzidos em triplicata	160
TABELA 36: Dados médios de porcentagem de fármaco liberado em tampão PBS acumulada	161

LISTA DE EQUAÇÕES

EQUAÇÃO 3.1	30
EQUAÇÃO 3.2	30
EQUAÇÃO 3.3	30
EQUAÇÃO 3.4	30
EQUAÇÃO 3.5	31
EQUAÇÃO 3.6	31
EQUAÇÃO 3.7	31
EQUAÇÃO 3.8	31
EQUAÇÃO 3.9	33
EQUAÇÃO 3.10	35
EQUAÇÃO 3.11	37
EQUAÇÃO 3.12	38
EQUAÇÃO 3.13	38
EQUAÇÃO 3.14	38
EQUAÇÃO 3.15	39
EQUAÇÃO 3.16	40
EQUAÇÃO 3.17	41
EQUAÇÃO 3.18	41
EQUAÇÃO 3.19	42
EQUAÇÃO 3.20	43
EQUAÇÃO 3.21	43
EQUAÇÃO 3.22	43
EQUAÇÃO 3.23	43

EQUAÇÃO 3.24	43
EQUAÇÃO 4.1	52
EQUAÇÃO 4.2	53
EQUAÇÃO 4.3	85

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	Alginato
ANOVA	Análise da Variância
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
CDTN	Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear
CEFET	Centro Federal de Educação Tecnológica
CMC	Carboximetilcelulose
CP	Corpo de prova (para os ensaios de tração)
DMAA	N,N-Dimetilacrilamida
DRX	Difração de raios X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial (<i>Differential Calorimetry Scanner</i>)
EPI	Epicloridrina
FAFAR	Faculdade de Farmácia
FTIR	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (<i>Fourier Transform Infrared Spectroscopy</i>)
GP	Grau de polimerização
Grupos G	Grupos de ácidos Gulurônicos
Grupos M	Grupos de ácido Manurômicos
ICB	Instituto de ciências Biológicas
MALDI-TOF	Matriz assistida por desorção e ionização a laser – tempo de voo (<i>Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass Spectrometry</i>)
mPDMS	Polidimetilsiloxano monofuncional
NCC	Nanocristais de celulose
PCAc	Acetato polivinílico
PCL	Policaprolactona
PDI	Índice de polidispersão

PE	Polietileno
PEG	Polietileno Glicol
PGA	Poliácido glicólico
pH	Potencial Hidrogeniônico
PHO	Polihidroxi octano
PLA	Poliácido Lático
PLGA	Poliácido lático-co-glicólico
PP	Polipropileno
Super-DHB	Ácido 2,5 dihidroxibenzóico concentrado
TFA	Ácido Trifluoroacético
T _g	Temperatura de transição vítrea
TGA	Análise Termogravimétrica (<i>Thermogravimetric Analysis</i>)
T _m	Temperatura <i>melt</i> dos polímeros
UV-VIS	Ultravioleta-visível
WVP	Permeabilidade ao vapor de água (<i>Water Vapor Permeability</i>)
WVT	Transmissão do vapor de água (<i>Water Vapor Transmission</i>)
X	Xantana

LISTA DE GRUPOS QUÍMICOS CITADOS

$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Fosfato de cálcio
$\text{Na}_3\text{H}(\text{CO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Sesquicarbonato de sódio dihidratado
$\beta\text{-TCP Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Beta-tricálcio fosfato
Ca	Cálcio
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hidroxiapatita
Ca^{2+}	Íons de cálcio
COO^-	Íons carboxilatos
-COO	Grupo carboxilato
Cu^{2+}	Íons de cobre
Fe	Ferro
Fe^{3+}	Íons de Ferro
Li^+	Íons de lítio
Na	Sódio
NaOH	Hidróxido de sódio
OH	Hidróxido

LISTA DOS NOMES DOS COMPOSTOS PREPARADOS

Base2575	Blenda de alginato e carboximetilcelulose na proporção 25:75 em meio básico
Base6040	Blenda de alginato e carboximetilcelulose na proporção 60:40 em meio básico
CAFE	Blenda Neutro6040 reticulada com os íons de cálcio e de ferro
CAFEOLEO	Blenda Neutro6040 reticulada com os íons de cálcio e de ferro coberta com óleo
EPICAFE	Blenda Neutro6040 reticulada com os íons de cálcio e de ferro e reticulada com epicloriglucina
Nano6040	Compósito de alginato e carboximetilcelulose na proporção 60:40 em meio neutro reforçados com nanocristais de celulose
NANOCAFE	Compósito Nano6040 reticulados com os íons de cálcio e de ferro
Neutro6040	Blenda de alginato e carboximetilcelulose na proporção 60:40 em meio neutro
XCMCBase2575	Blenda de xantana e carboximetilcelulose na proporção 60:40 em meio básico

RESUMO

Alguns polímeros naturais estão sendo bastante visados por serem capazes de formar filmes plásticos biodegradáveis. Entretanto, esses materiais são, normalmente, menos resistentes do que os polímeros convencionais, principalmente porque podem absorver muita água do ambiente. Com a intenção de contornar esse problema, neste trabalho, foi proposta a preparação de filmes poliméricos a partir da combinação de dois polímeros biodegradáveis, sendo eles alginato ou xantana e carboximetilcelulose (CMC). Para a mistura de ambos, utilizou-se apenas a mudança de pH (meio neutro, pH próximo de 7, para a mistura de alginato e CMC; e o meio básico, pH próximo de 13, para as misturas de alginato ou xantana e CMC). Os resultados obtidos foram divididos em três seções, sendo a primeira focada nas amostras preparadas em meio básico e a segunda e a terceira para os filmes preparados em meio neutro. Assim, na primeira seção, foram avaliadas as propriedades físicas e químicas dos filmes formados. Na segunda, foi preparado um compósito com nanocristais de celulose. A terceira seção consistiu na reticulação, a partir da combinação de íons cálcio e ferro ou da utilização de epicloridrina e na utilização de uma cobertura hidrofóbica sobre os filmes, a fim de controlar e reduzir a taxa de intumescimento e a liberação de substâncias. Para os filmes preparados em meio básico, os resultados indicaram que eles apresentaram a menor taxa de transmissão e permeação do vapor de água e, conseqüentemente, a partir de uma análise qualitativa, tiveram o melhor desempenho na proteção contra o amadurecimento das frutas. O filme de alginato e CMC preparado em meio neutro apresentou a maior taxa de transmissão de vapor e o maior controle do intumescimento. O nanocompósito apresentou o maior módulo de elasticidade, mas não reduziu a taxa de absorção de líquido do material. Após a reticulação desses filmes, foi observada a redução da taxa de intumescimento e o aumento do tempo de degradação. Vale destacar que a combinação da adição dos nanocristais com a reticulação iônica na blenda de alginato e carboximetilcelulose apresentou-se como potencial substituto para a epicloridrina, um reagente considerado tóxico. Assim, com este trabalho, foi possível obter filmes poliméricos de baixo custo de produção, que apresentaram módulo de elasticidade equiparável aos polímeros convencionais, e que poderiam ser capazes de atuar como embalagens ou liberar substâncias no meio em que são colocados.

Palavras-chave: filmes poliméricos, alginato, xantana, carboximetilcelulose, nanocristais de celulose

ABSTRACT

Natural polymers are being targeted for forming biodegradable plastic films. However, these materials are usually less resistant than conventional polymers, mainly because they can absorb a lot of water from the environment. In order to minimize this problem, it was proposed to prepare polymeric films from the combination of two natural polymers based on alginate or xanthan and carboxymethylcellulose (CMC). For the mixture of the polymers, only the pH change was used (with the neutral medium, pH close to 7, for the mixture of alginate and CMC and the basic medium, pH close to 13, for mixtures of alginate or xanthan and CMC). The results obtained were divided into three sections, the first one focused on samples prepared in a basic medium, and the second and the third focused on films prepared in a neutral medium. Thus, in the first section, the physical and chemical properties of the formed films were evaluated. In the second, a composite with cellulose nanocrystals was prepared. And the third section consisted of make crosslinking, from the combination of calcium and iron ions or the use of epichlorohydrin or the use of a hydrophobic coating on films, in order to control and reduce the rate of swelling and evaluate the release of substances. The results obtained indicated that the films prepared in a basic medium showed a lower rate of transmission and permeation of water vapor and, consequently, from qualitative analysis, they were more effective in protecting against fruit ripening. The film prepared in a neutral medium had the highest rate of vapor transmission and the least rate of swelling. Its nanocomposite had the highest modulus of elasticity, but it did not reduce the rate of swelling of the material. The cross-linking test contributed to the reduction of the swelling rate and to the increase of the degradation time. It is worth noting that the combination of the addition of nanocrystals with crosslinking from metal ions in alginate and CMC films was presented as a potential substitute for epichlorohydrin, a reagent considered toxic. Thus, from this study, it was possible to obtain polymeric films of low production cost, which presented a modulus of elasticity comparable to conventional polymers, and which may be able to act as food packaging or release substances in the environment in which they will be placed.

Keywords: polymeric films, alginate, xanthan, carboxymethylcellulose, cellulose nanocrystals

1 INTRODUÇÃO

A busca por novos materiais que sejam considerados ambientalmente amigáveis tem sido um desafio para a engenharia, pois com o aumento populacional e, conseqüentemente, o aumento do consumo, os materiais precisam ser mais propensos a degradação para não poluir o ambiente. Nesse contexto, a *green* engenharia (engenharia verde) surge, se valendo da interdisciplinaridade, com a finalidade de projetar produtos sustentáveis de modo que, durante o seu ciclo de vida, os resíduos gerados agridam menos o meio ambiente, além disso, esse tipo de engenharia se dispõem a projetar produtos que de alguma forma possa atender ou minimizar impactos relacionados à saúde das pessoas e, de alguma forma, alavancar a economia local (ANBARZADEH; TAHAVVORI, 2019).

Dentre os materiais usados para projetar novos produtos, destacam-se os polímeros. Estes apresentam estrutura química e propriedades variadas, o que possibilita modificar a estrutura molecular formando, assim, novos materiais (KHAN; TANAKA; AHMAD, 2015).

Usualmente, os polímeros são classificados em três grandes grupos: sintéticos, naturais e semissintéticos (ou artificiais) (CUCCI *et al.*, 2016). Os polímeros sintéticos são macromoléculas projetadas pelo homem para a obtenção de propriedades biológicas, físico-químicas e mecânicas específicas (SIONKOWSKA, 2011). Os polímeros naturais são provenientes de fontes renováveis, são biocompatíveis e são, na maioria das vezes, não-tóxicos (NAIR; LAURENCIN, 2007). Os polímeros semissintéticos (ou artificiais) são polímeros naturais que tiveram a sua estrutura química modificada pela ação humana, como, por exemplo, os derivados da celulose (FATHI; BARAR, 2017).

Nos últimos anos, a demanda pela utilização de polímeros naturais e semissintéticos, também chamado de biomassa e derivados, vem crescendo, já que estes podem ser aplicados como adesivos, cosméticos, tintas, e outras aplicações que tangem principalmente a indústria farmacêutica e alimentícia (EARLE *et al.*, 2016).

Dentre a classe de materiais pertencentes aos grupos de biomassa e derivados, os polissacarídeos têm recebido considerável destaque por serem encontrados em abundância e serem facilmente reconhecidos pelas células presentes no corpo humano (VENKATESAN *et al.*, 2015).

Embora exista uma lista variada de polissacarídeos, o alginato, a goma xantana e a carboximetilcelulose estão entre os mais conhecidos. As principais aplicações desses materiais

são: atuar como agentes espessantes e gelificantes de soluções; formar filmes capazes de revestir e proteger outros materiais; e atuar como excipientes para liberação ou encapsulação de substâncias (SAHA; BHATTACHARYA, 2010).

Contudo, apesar da vasta aplicabilidade, esses polissacarídeos são bastante hidrofílicos, absorvendo muita água do ambiente, e isso impacta negativamente nas suas propriedades mecânicas, diminuindo a sua resistência e impedindo que eles sejam aplicados em locais que requerem utilização por longos períodos de tempo - como em embalagens, curativos, e dispositivos de liberação com ação prolongada (TONG; XIAO; LIM, 2008).

Dessa forma, faz-se necessário projetar estratégias capazes de contornar essa situação, aumentando a resistência desses materiais e, conseqüentemente, prolongando o seu tempo de prateleira (TONG; XIAO; LIM, 2008).

1.1 Objetivos geral e específicos

Este trabalho teve por objetivo preparar soluções poliméricas formadas a partir da combinação: alginato – carboximetilcelulose e xantana – carboximetilcelulose. Essa combinação visou originar filmes biodegradáveis para serem utilizados como embalagens ou revestimento de frutas, como suporte para crescimento celular e dispositivos de liberação controlada de substâncias.

Para tal, fez-se necessário cumprir os seguintes objetivos específicos:

- Escolher a forma de preparo das soluções poliméricas;
- Preparar os filmes e caracterizá-los quanto a morfologia, biodegradação, permeabilidade ao vapor, resistência a tração e toxicidade;
- Selecionar um tipo de filme e propor alterações na estrutura da cadeia polimérica a fim de reduzir a solubilidade em água e aumentar a resistência do material. Essas alterações estão relacionadas à formação de compósitos nanoestruturados e à reticulação da cadeia polimérica;
- Avaliar os impactos dessas alterações nas propriedades físicas e químicas do filme obtido a partir das caracterizações morfológicas, caracterização da estrutura química, teste de intumescimento, degradação hidrolítica e toxicidade dos materiais;
- Propor aplicações para os filmes formados, seja no ramo alimentício, na linha de conservação de alimentos, seja no ramo biofarmacêutico, através de testes de liberação de substâncias.

1.2 Justificativa

Dentre os diversos tipos de polímeros existentes e com o intuito de reduzir o impacto ambiental relacionado a utilização de produtos sintéticos, os polissacarídeos têm se apresentado como uma alternativa de materiais para serem aplicados nos diversos ramos da biotecnologia (SOARES *et al.*, 2018). Entretanto, esses polímeros originam filmes pouco resistentes quando comparados aos polímeros derivados do petróleo e isso acontece porque eles são capazes de absorver muita água devido à presença de grupos reativos na estrutura química e, por causa disso, eles se degradam rapidamente (TONG; XIAO; LIM, 2008).

Para aumentar a resistência desses materiais, muitas pesquisas apontam a utilização da combinação de mais de um tipo de polissacarídeo, formando as blendas poliméricas (SIONKOWSKA, 2011). Neste contexto, para este trabalho, foi sugerida a combinação de dois polissacarídeos dentre os materiais alginato, xantana e carboximetilcelulose. A escolha desses materiais foi devida à fácil aquisição no mercado e ao seu preço. A base de combinação é a carboximetilcelulose, pois ela é derivada do polímero mais abundante da Terra – a celulose – e ainda é considerada um polímero de cadeia carbônica bastante resistente por causa do tamanho e da carga em sua estrutura (SANNINO; DEMITRI; MADAGHIELE, 2009).

Além da formação das blendas poliméricas, escolheu-se também a estratégia de formação de compósitos utilizando nanocristais de celulose, pois, dependendo da concentração utilizada, os nanocristais podem auxiliar no aumento da resistência mecânica dos filmes e na redução da absorção de água (AZEREDO; ROSA; MATTOSO, 2017).

Outra estratégia usada para aumentar a durabilidade dos filmes foi a reticulação das suas cadeias carbônicas com o intuito de formar uma rede polimérica tridimensional no qual essas cadeias interagem entre si eletrostaticamente ou quimicamente e essa interação é mais difícil de ser rompida. Por causa disso, o material formado se torna resistente ao meio em que ele foi inserido, diminuindo ainda mais a sua solubilidade em água (REN *et al.*, 2016).

Para analisar a aplicação dos filmes formados no ramo do agronegócio, escolheu-se avaliar os efeitos dos filmes poliméricos quanto a toxicidade, a partir do crescimento de um vegetal, e quanto a sua capacidade de proteção de um tipo de fruta, retardando assim o seu amadurecimento, esses testes visam avaliar a qualidade dos filmes, uma vez que esse tipo de material é requerido pela agroindústria para manter nutrientes no solo, ajudar no controle de pesticidas, proteger os vegetais de pragas e favorecer o seu crescimento, além de retardar o amadurecimento de frutas, aumentando a sua durabilidade (ABDUL KHALIL *et al.*, 2017).

Para o ramo biofarmacêutico, selecionou-se a aplicação em sistemas de liberação controlada, porque esse tipo de produto auxilia não apenas na liberação do fármaco de forma lenta e gradual no organismo, mas também implica na melhora da qualidade de vida de quem faz uso de medicamentos, já que não precisa administrar o remédio várias vezes ao dia e em altas doses (FU; KAO, 2010).

1.3 Organização do trabalho

Este trabalho foi organizado a partir de seis capítulos, sendo eles:

- Capítulo 1 – no qual foi apresentado a introdução ao tema de polímeros, polissacarídeos e aplicações. Também foram descritos o objetivo geral, os objetivos específicos e a justificativa deste estudo;
- Capítulo 2 – no qual apresenta o estado da arte. Neste capítulo serão abordados os conceitos de polímeros e biopolímeros, hidrogéis, formação de blendas e compósitos e algumas aplicações desses materiais no ramo da biotecnologia;
- Capítulo 3 – onde estão descritos os polissacarídeos utilizados, sendo eles: alginato, carboximetilcelulose e xantana e os nanocristais de celulose. Neste capítulo também será apresentada uma revisão teórica sobre as principais técnicas de caracterização utilizadas para a execução deste trabalho;
- Capítulo 4 – no qual apresenta o estado da técnica, onde serão apresentados os resultados e discussões obtidos neste trabalho. Assim, a seção 4.1 descreverá a formação e as caracterizações físicas e químicas das soluções e dos filmes poliméricos formados e sugestões de aplicações na agroindústria. A seção 4.2 apresentará algumas características da reologia das soluções poliméricas selecionadas com a intenção de avaliar se elas poderiam ser utilizadas na manufatura aditiva. E a seção 4.3 apresentará a reticulação de pequenos discos dos filmes poliméricos selecionados e uma sugestão de aplicação dos produtos formados em um sistema de liberação controlada visando a indústria farmacêutica;
- Capítulo 5 – onde estão apresentadas a conclusão e as sugestões para trabalhos futuros;
- Capítulo 6 – onde se encontram as referências usadas neste trabalho;
- Capítulo 7 – que corresponde ao apêndice onde estão os dados que originaram este trabalho;
- ANEXOS – que corresponde aos artigos que foram publicados durante a execução do doutorado.

2 REVISÃO TEÓRICA SOBRE POLÍMEROS, HIDROGÉIS, COMPÓSITOS E ALGUMAS APLICAÇÕES

2.1 Introdução aos polímeros

Os polímeros são macromoléculas formadas por unidades químicas repetidas nomeadas de meros. Cada mero deve combinar-se entre si através de sítios ativos, sejam eles grupos funcionais reativos – tais como as hidroxilas, aminas e carboxilas – ou duplas ligações, formando ligações covalentes (DE PAOLI, 2008).

A classificação dos polímeros depende da origem desses materiais, do método de preparação, da formação, estrutura química e tipo de cadeia polimérica, do comportamento mecânico e da degradabilidade, conforme apresentado na Figura 1 (CANEVAROLO JR., 2006).

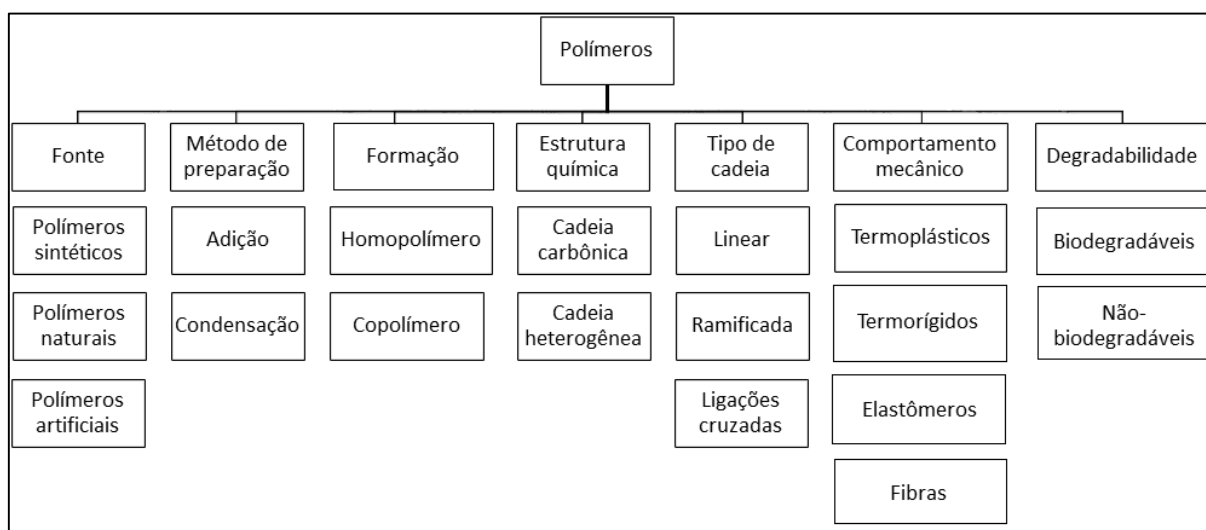


FIGURA 1: Organograma da classificação dos polímeros

Fonte: Adaptado de CALLISTER e RETHWISCH (2016) e CANEVAROLO JR. (2006)

Os polímeros sintéticos são normalmente conhecidos como estruturas químicas derivadas do petróleo, cujas propriedades podem ser controladas pela ação humana, gerando produtos resistentes e duradouros para atender as necessidades dos mais variados setores do mercado, desde embalagens até substituto de órgãos. Entretanto a degradabilidade desses

materiais é muitas vezes lenta e seus subprodutos durante o descarte e incineração podem ser tóxicos ou contribuir para o aumento do efeito estufa (SOARES *et al.*, 2018).

Uma alternativa de substituição para esses materiais são os polímeros oriundos da biomassa (plantas, crustáceos, microrganismos ou algas), muitas vezes chamados de biopolímeros, agropolímeros ou polímeros naturais (TORRES *et al.*, 2019). Pode-se dizer que parte desses polímeros advindos de fonte natural, principalmente alguns pertencentes à classe de polissacarídeos, são polímeros de condensação, formados por homo ou copolimerização, apresentam a cadeia heterogênea (XIAO; GRINSTAFF, 2017), podem apresentar cadeia linear ou ramificada, podem ser termorrígidos (MANO; MENDES, 2004) e são normalmente biodegradáveis, já que possuem grupos químicos que podem ser clivados por enzimas ou sofrer hidrólise (FATHI; BARAR, 2017).

Alguns polímeros naturais, principalmente aqueles que apresentam a cadeia carbônica linear formada por um tipo de mero e não apresentam carga na sua estrutura, são normalmente insolúveis em água e interagem pouco com outros materiais, isso acontece porque as estruturas poliméricas atingem um grau de estabilidade que confere ao polímero uma cristalinidade parcial (KASAAI, 2012).

Por essa razão, e para evitar o uso de condições drásticas como altas temperaturas ou o uso de alguns tipos de solventes orgânicos, modificações químicas e morfológicas são feitas nas cadeias carbônicas dos polímeros naturais, tornando-os mais adequados para o processamento e produção de novos produtos para a indústria. A essa classe de materiais dá-se o nome de polímeros semissintéticos ou artificiais (FATHI; BARAR, 2017). Alguns exemplos desses polímeros são: o alginato – convertido e comercializado sob a forma de sal sódico; os derivados da celulose – geralmente obtidos a partir de reações de acetilação; a goma xantana – obtida a partir da fermentação do polissacarídeo com a bactéria *Xanthomonas Campestris* (EARLE *et al.*, 2016).

2.2 Blendas poliméricas, técnicas de reticulação e compósitos poliméricos nanoestruturados

Alguns polímeros, principalmente os naturais ou semissintéticos hidrosolúveis, originam materiais com baixa resistência mecânica e pouca durabilidade (TONG; XIAO; LIM, 2008). Os motivos disso são a afinidade pela água, presença de grupos químicos reativos e de pontos de clivagem que facilitam a sua degradação (VROMAN; TIGHZERT, 2009). Para

contornar esse efeito, blendas, técnicas de reticulação e formação de compósitos nanoestruturados estão entre as estratégias mais utilizadas (SIONKOWSKA, 2011).

As blendas poliméricas consistem na mistura de dois ou mais polímeros originando, em alguns casos, uma única fase devido ao entrelaçamento ou às interações das cadeias poliméricas (DE PAOLI, 2008). As blendas são importantes para a indústria, pois formam novos materiais com um custo baixo e que podem ser preparados em larga escala. Esses materiais são projetados para aumentar o desempenho dos seus constituintes, seja na resistência à tração e ao impacto, na redução da solubilidade, e na recuperação ou reciclagem dos resíduos poliméricos (KHAN; CHOCHAN; MAZUMDER, 2018).

As blendas também podem originar dois tipos de redes: interpenetrantes (IPN) e semi-interpenetrantes (semi-IPN). Estas redes são projetadas para exibirem propriedades físicas e químicas diferentes dos seus constituintes originais (DAS, 2013).

As redes IPN são formadas a partir de soluções contendo uma estrutura polimérica e monômeros ou unidades menores de outro polímero, como mostra a Figura 2. Estes componentes se entrelaçam dando origem a uma rede elástica, porosa e resistente, no qual não é possível separar um polímero do outro. Normalmente não é utilizado solventes para a formação dessas redes, e não há formação de ligação covalente entre as cadeias dos diferentes polímeros (HAGO; LI, 2013). Esses sistemas são bastante duradouros e por isso são utilizados na indústria de embalagens e para a formação de *scaffolds* e outras estruturas que exigem uma degradação mais lenta (ULLAH *et al.*, 2015).

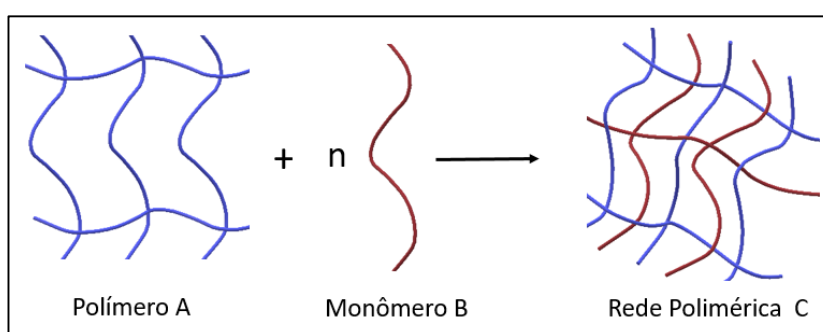


FIGURA 2: Formação de uma blenda polimérica a partir das redes IPN

Fonte: Adaptado de KHAN; CHOCHAN; MAZUMDER (2018)

Redes semi-IPN, apresentada na Figura 3, são a mistura de polímeros, geralmente lineares, que se entrelaçam formando uma blenda cujos componentes interagem por, na

maioria das vezes, interação eletrostática, mas também por interações químicas de segunda ordem, como dipolo induzido e ligações de hidrogênio (ULLAH *et al.*, 2015).

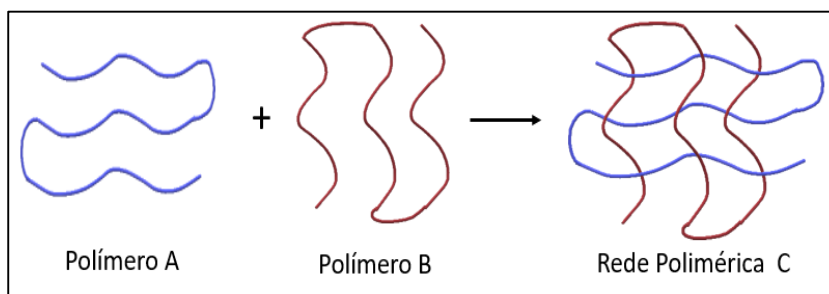


FIGURA 3: Formação de rede polimérica semi-IPN

Fonte: Adaptado de KHAN; CHOCHAN; MAZUMDER (2018)

As cadeias poliméricas da rede semi-IPN, ao contrário da rede IPN, podem ser separadas mais facilmente, sem o rompimento de ligações covalentes. Por isso, os materiais formados respondem rapidamente às variações do ambiente, sejam elas variação do pH, estímulos elétricos e à temperatura, abrindo os seus poros e desfazendo a rede lentamente (MATRICARDI *et al.*, 2013). Essas características são extremamente úteis para sistemas de liberação, pois assim é possível controlar a taxa de difusão de material e a entrada de solvente na estrutura (GUNATHILAKE; CHING; CHUAH, 2017).

As blendas poliméricas podem ser formadas pelas técnicas de fusão, ou, em raros casos, pela mistura de um polímero e um pó fino de outro polímero associados ao aumento da temperatura e da pressão, ou pela técnica de liofilização, ou pela mistura de dois polímeros solubilizados em um solvente, este método é chamado de *casting*. Tanto para o método de fusão, quanto para o *casting*, os polímeros deveriam, em muitos casos, ser miscíveis entre si para se ter a formação de uma estrutura homogênea (KHAN; CHOCHAN; MAZUMDER, 2018). Entretanto, como essa premissa é raramente alcançada, costuma-se usar agentes químicos, chamados de agentes compatibilizantes ou agentes reticulantes, que apresentam carga iônica ou pelo menos dois grupamentos químicos reativos capazes de promover a interação entre as cadeias poliméricas (REDDY; REDDY; JIANG, 2015).

A reticulação consiste em criar ligações cruzadas ou interações entre as cadeias poliméricas. Ela confere, muitas vezes, aumento da elasticidade, diminuição da viscosidade do fluido, aumento da temperatura de transição vítrea e aumento da resistência mecânica, além de transformar polímeros termoplásticos em termofixos. A reticulação também pode reduzir

a degradabilidade e aumentar a toxicidade dos materiais dependendo do agente reticulante utilizado (MAITRA; SHUKLA, 2014).

Na literatura é descrito, pelo menos, dois tipos de reticulações nomeadas de reticulação física ou iônica e reticulação química ou covalente. A reticulação iônica consiste em interações químicas secundárias ou interações iônicas entre as cadeias poliméricas e os agentes reticulantes e, por esta razão, redes poliméricas desse tipo são mais fáceis de serem preparadas e são normalmente biodegradáveis e menos tóxicas, mas podem apresentar baixa durabilidade e resistência (AKHTAR; HANIF; RANJHA, 2016).

Na reticulação covalente tem-se a utilização de componentes químicos bi ou multifuncionais de baixa massa molar, que irão reagir com os grupos funcionais dos polímeros formando ligações covalentes, atribuindo estabilidade estrutural e o aumento da resistência mecânica das redes poliméricas. Vale destacar que os agentes reticulantes mais conhecidos são considerados tóxicos para os organismos e para o ambiente, o que normalmente impacta na biodegradabilidade do material (PARHI, 2017).

Assim, com o intuito de melhorar as propriedades dos materiais e evitar o uso de reticulantes tóxicos, existem também muitas pesquisas na área de formação de compósitos (MOHANTY; MISRA; DRZAL, 2002). Os compósitos são combinações de materiais, tais como polímeros, metais e cerâmicos, que apresentam mais de uma fase, ou seja, formam um sistema heterogêneo. Essa mistura visa garantir a melhor combinação possível conforme a função desejada (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

Muitos compósitos são constituídos por duas fases, sendo uma nomeada de fase contínua ou matriz e a outra chamada de reforço. Quando a matriz é formada por um polímero ou uma blenda e reforçada por um material em que pelo menos uma das dimensões tem escala nanométrica, tem-se os chamados compósitos poliméricos nanoestruturados ou nanocompósitos poliméricos (WORK *et al.*, 2004).

Os nanocompósitos estão sendo investigados por aumentarem consideravelmente a resistência dos materiais, principalmente aqueles produzidos com partículas cujo tamanho varia de 1 a 100nm. Neste caso, as forças de interação atômica são levadas em consideração, enquanto que, para partículas muito maiores (a partir dos micrometros) é obedecida a lei da micromecânica, no qual é considerada principalmente a relação de interface da matriz e do reforço (TORRES *et al.*, 2019).

Vale ressaltar que a forma, a quantidade e a superfície do material utilizado como nanoreforço (também chamado de *nanofillers*) são características importantes que podem interferir na interação matriz-reforço (FU *et al.*, 2019).

Em relação à forma dos nanomateriais, pode-se classificá-la em basicamente três categorias de tamanho nanométrico: uma dimensão, normalmente representado por formas retangulares e laminares, do grupo das argilas; duas dimensões, representados principalmente pelas nanofibras e pelos nanotubos de carbono; e três dimensões, em que se enquadram as nanoesferas e as nanopartículas (FU *et al.*, 2019; MARQUIS; GUILLAUME; CHIVAS-JOLY, 2011). Essas estruturas estão apresentadas na Figura 4.

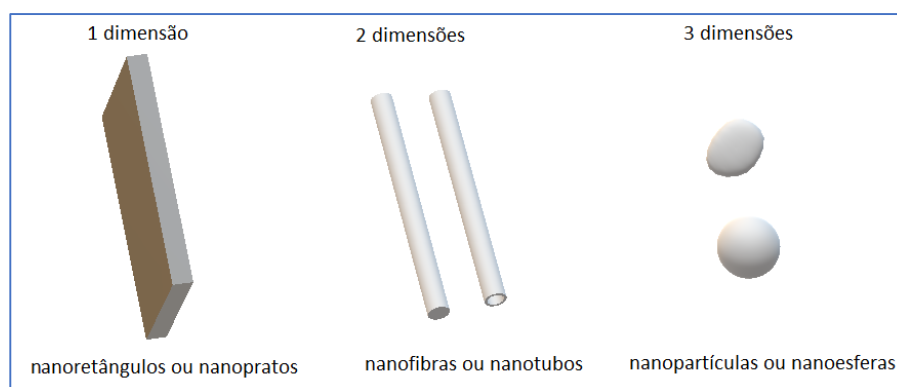


FIGURA 4: Possíveis formas dos nanomateriais

Fonte: Adaptado de MARQUIS; GUILLAUME; CHIVAS-JOLY (2011)

Os nanomateriais normalmente são associados à estrutura de reforço de materiais, entretanto, as nanoargilas (nanoretângulos ou nanopratos) estão entre as estruturas mais utilizadas para esse fim devido a sua cristalinidade e carga eletrônica, sendo bastante utilizadas como catalizadores de reações químicas (MARQUIS; GUILLAUME; CHIVAS-JOLY, 2011). As nanofibras e os nanotubos de carbono, por sua vez, são bastante utilizados no ramo eletrônico, como potenciais condutores de calor e eletricidade, isso porque o carbono possui características de condução de eletricidade, formam compostos estáveis e são relativamente fáceis de manusear (KUZMENKO *et al.*, 2015). Nanopartículas e nanoesferas, por causa do formato circular ou oval, são estruturas bastante exploradas no ramo farmacêutico, pois conseguem penetrar nos poros da pele. Por causa disso e da facilidade de alterar a estrutura química da superfície desses materiais, essas nanopartículas são utilizadas como carreadoras de substâncias, dentre elas, fármacos, vitamínicos, pesticidas, dentre outras (GUTERRES; ALVES; POHLMANN, 2007).

A quantidade de nanomateriais utilizada como agente de reforço também impacta nas propriedades de um compósito. A quantidade usualmente empregada varia até 10% em massa em relação ao polímero utilizado na matriz, mais do que isso pode ocorrer a formação de grupos (*cluster*) de nanoestruturas e a habilidade de reforço fica comprometida (CALLISTER; RETHWISCH, 2016). Para outras funções, como condução de eletricidade, propriedades ópticas e permeabilidade, quantidades variando em até 20% em massa para nanocompostos de carbono estão sendo estudadas (FERREIRA *et al.*, 2019). E, para outros compósitos formados com materiais tipo silicatos, existem estudos cuja quantidade de nanomaterial usada pode chegar a 40% em massa (FU *et al.*, 2019).

Os materiais que formam os nanoreforços podem ser metálicos, cerâmicos ou poliméricos, de origem sintética ou naturais (MOHANTY; MISRA; DRZAL, 2002). Contudo, dependendo da aplicação desejada, principalmente para aplicações em organismos vivos, a escolha de matérias biocompatíveis e não inertes é de suma importância, uma vez que estes podem auxiliar na rápida interação da matriz com o sistema biológico, e assim promover a cura ou reparo do tecido mais rapidamente. Dentre os materiais desejados para tal fim tem-se nanoestruturas oriundas de polímeros naturais reforçando matrizes poliméricas do tipo hidrogel (TORRES *et al.*, 2019).

2.3 Hidrogéis e a formação dos biopolímeros para aplicações biomédicas

Os hidrogéis são estruturas poliméricas que tem a capacidade de formar géis. Esse fenômeno é descrito como uma forma de rearranjo tridimensional formando poros capazes de reter bastante água devido à interação química de segunda ordem (interação intermolecular) entre os grupamentos funcionais dos polímeros e da água (RIZWAN *et al.*, 2017).

Os hidrogéis possuem a capacidade de se associar com as diferentes estruturas químico-biológicas, tanto por causa das interações químicas entre elas, quanto por causa da sua capacidade de se assemelhar à matriz das células devido à sua maciez (GONZÁLEZ-DÍAZ; VARGHESE, 2016), e, por isso, podem ser aplicados em diversas situações de fabricação de produtos alimentícios, agroindustriais e biomédicos (GANJI; VASHEGHANI-FARAHANI; VASHEGHANI-FARAHANI, 2010).

A escolha dos materiais que formam o hidrogel depende da sua aplicação. Quanto maior for o seu tempo de uso, maior será a probabilidade de escolher polímeros sintéticos e inertes ao meio (MAHINROOSTA *et al.*, 2018). Além disso, os polímeros ou as blendas

poliméricas que originam os hidrogéis tem a suas propriedades físicas e químicas controladas também pelo modo de preparo, pela presença de carga iônica e pelo tipo de reticulação empregada (DAS, 2013). A partir dessas características, é possível prever qual o comportamento do material no meio: se ele simplesmente vai reter uma quantidade considerável de água, se ele vai degradar e liberar as substâncias dependendo do pH, se ele vai funcionar como um bioindicador dependendo da carga elétrica na superfície, se ele vai interagir com sistemas vivos auxiliando na regeneração de algum tecido, todas essas características dependem da quantidade de grupos químicos reativos, da quantidade e do perfil de reticulação e da forma como o hidrogel foi preparado (MAHINROOSTA *et al.*, 2018).

2.4 Algumas aplicações dos polímeros naturais nas mais variadas formas

Os polímeros naturais ou blendas e compósitos poliméricos biodegradáveis, quando aplicados em substituição aos polímeros derivados do petróleo no agronegócio ou na produção de cosméticos, são chamados de polímeros biodegradáveis ou bioplásticos (REDDY; REDDY; GUPTA, 2013). Os bioplásticos podem ser oriundos da biomassa (polissacarídeos e proteínas) ou derivados de microorganismos, entretanto, nem todos os polímeros biodegradáveis são bioplásticos, por exemplo, os polímeros policaprolactona (PCL) e poliácido glicólico (PGA), embora biodegradáveis, são derivados do petróleo e não se enquadram como bioplásticos (FERREIRA; ALVES; COELHO, 2016).

Outro nome comum dado aos polímeros naturais é biopolímeros. Estes são normalmente definidos como polímeros formados em condições naturais, tais como colágeno, celulose, lignina, dentre outros. Mas, conforme descrito por Oréfice (2006), essa definição ganhou outra conotação, passando a ser qualquer material polimérico utilizado para aplicações biomédicas, com a finalidade de reparar, tratar ou substituir alguma parte de um tecido. Vale ressaltar que, embora o termo biopolímeros seja utilizado para finalidades biomédicas, ele é também usado, ainda que erroneamente, para se referir aos polímeros biodegradáveis em geral (RAO; BHARATHI; AKILA, 2014).

Os polímeros degradáveis e os biopolímeros podem ser aplicados em diversas situações que vão desde a indústria alimentícia, atividades agrícolas, até na produção de insumos farmacológicos e dispositivos biomédicos (RAO; BHARATHI; AKILA, 2014; REDDY; REDDY; GUPTA, 2013; SAHA; BHATTACHARYA, 2010). Algumas dessas aplicações serão abordadas nesse trabalho.

2.4.1 Polímeros biodegradáveis e suas aplicações

Dentre os bioplásticos, os polissacarídeos são bastante utilizados na indústria alimentícia, principalmente na produção de embalagens comestíveis a partir de filmes. O alginato, a celulose, a quitosana, o pullulan, a caseína, gelatina e os açúcares e blendas e compósitos desses materiais que, associados a plastificantes como o glicerol, são exemplos de polímeros usados para produzir plásticos comestíveis, cujas funções são cobrir ou embalar ou cobrir e dar sabor aos alimentos (OTONI *et al.*, 2017). Além disso, os polissacarídeos capazes de formar hidrogéis também são usados na agricultura para a liberação controlada de substâncias como pesticidas ou nutrientes e fertilizantes para o solo (ULLAH *et al.*, 2015). A Figura 5 apresenta alguns exemplos da utilização dos polímeros naturais como bioplásticos.

Material	Tipo	Função	Referência
PLA	Extrusado, termoformado ou injetável	Sacolas plásticas, formação de copos, pratos descartáveis, formação de filmes para embalagens de materiais	(JAMSHIDIAN <i>et al.</i> , 2010)
Blendas de quitosana com outros polímeros naturais	Filmes	Embalagens ativas (antimicrobiana)	(MITELUȚ <i>et al.</i> , 2015)
Celulose	Folhas (filmes finos)	Papéis (celofane, filtros)	(FERREIRA; ALVES; COELHO, 2016)
Carragena, Alginato	Solução	Cobertura de frutas	
Celulose, xantana, quitosana, cera	Formas variadas capazes de formar hidrogéis (fios, filmes, esferas...)	Liberação controlada de nutrientes para o solo	(MILANI <i>et al.</i> , 2017)
Alginato, quitosana, agarose, dextrana, albumina amido, gelatina,	Formas variadas capazes de formar hidrogéis (fios, filmes, esferas...)	Liberação de agentes pesticidas e nutrientes	
Alginato, Xantana, CMC	Pó solúvel	Agentes espessantes e emulsificantes de soluções	(SAHA; BHATTACHARYA, 2010)
Alginato, quitosana, pululan, carragena, gelana, amido misturados com plastificantes e extratos de frutas	Filmes	Filmes comestíveis	(OTONI <i>et al.</i> , 2017)

FIGURA 5: Quadro exemplificando a aplicação de bioplásticos em embalagens, sistemas de liberação de substâncias para agricultura

Fonte: Próprio autor

Além da aplicação na agroindústria, os polímeros biodegradáveis são bastante usados em cosméticos com a função de proteção, correção de aparência, odorização e limpeza do ambiente externo do corpo. Para tanto os polímeros utilizados devem possuir capacidade de penetração na pele, capacidade de formar filme e capacidade de emulsificar as soluções (ARANAZ *et al.*, 2018). A Figura 6 apresenta um quadro com os principais bioplásticos utilizados na área de cosméticos.

Material	Tipo	Função	Referência
Colágeno (hidrolisado) e gelatina	Hidrogéis, fibras e nanocristais	Adesão e proliferação celular	(AN; LIN; BRODSKY, 2016)
Blenda de fibroína e polietilenoglicol (PEG)	Filme ou nanofios	Adesivos anti-inflamatórios e antioxidantes	(SELVARAJ; FATHIMA, 2017)
Blendas de queratina, gelatina e PCL	Filmes ou nanofios	Adesivos para regeneração da pele	(SUARATO; BERTORELLI; ATHANASSIOU, 2018)
Ácido hialurônico e blendas com esse material	Gel, nanomateriais, filmes	Hidratação, e ação anti-inflamatória	(MAJEWSKI <i>et al.</i> , 2019)
Quitosana	Micro e nanoestruturas	Composição de pastas dentais, enxaguantes bucais	(ARANAZ <i>et al.</i> , 2018)
Blenda de quitosana e queratina	Micro e nanoestruturas	Shampoo e condicionadores (formação de filme <i>in loco</i>)	
Blenda de quitosana e ácido hialurônico	Micro e nanoestruturas	Proteção solar e hidratação	

FIGURA 6: Quadro exemplificando a aplicação dos bioplásticos no setor de cosméticos e cobertura de feridas

Fonte: Próprio autor

2.4.2 Biopolímeros utilizados como scaffolds

Os biomateriais, como visto, devem ser biocompatíveis, interagir com os tecidos vivos e ter as propriedades físicas, químicas e mecânicas adequadas para cada aplicação. Quando se trata da medicina regenerativa, os biomateriais ainda tem a função de controlar a proliferação celular para diferenciá-las nas células dos tecidos do corpo humano (ORÉFICE, 2006). Para tal função, os biopolímeros são muitas vezes usados como suportes, chamados de *scaffolds*, e

estes carregam células, macromoléculas bioativas e outras substâncias capazes de promover a regeneração celular do local lesionado, conforme o esquema mostrado na Figura 7 (PARK *et al.*, 2017).

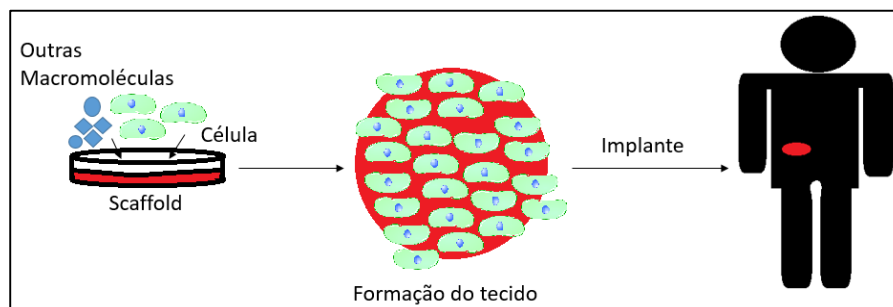


FIGURA 7: Representação esquemática de *scaffolds* para crescimento celular

Fonte: Adaptado de Park *et al* (2017)

Existe, ainda, uma preferência por materiais de origem natural para *scaffolds*, pois seus produtos de degradação podem atuar como nutrientes facilitando o crescimento das células (PARK *et al.*, 2017). A Figura 8 apresenta um quadro exemplificando a utilização de alguns polímeros naturais como *scaffolds*.

Material polimérico principal	Aplicação	Referência
Ácido hialurônico	Crescimento do tecido vascular	(IBRAHIM; RAMAMURTHI, 2008)
Compósitos de Alginato, quitosana e algodão	Regeneração da pele (curativo)	(MOGOŞANU; GRUMEZESCU, 2014).
Blendas de fibroína e elastina	Formação de <i>stents</i> ¹ cardíacos, regeneração de tecidos macios do corpo	(PUTZU <i>et al.</i> , 2019)
Queratina	Regeneração do tecido adiposo, córnea	(STOPPEL <i>et al.</i> , 2015)
Fibras de seda	Regeneração do tecido muscular	
Colágenos tipo I e III	Regeneração da pele e tratamento de tumores	(SIBILLA <i>et al.</i> , 2015)
Nanoestruturas e dopagem com estruturas magnéticas	Tratamento de feridas, tratamento de aneurismas e tecido vascular	(DUMANLI, 2016)

FIGURA 8: Quadro exemplificando a aplicação dos biopolímeros como suporte para crescimento celular

Fonte: Próprio autor

¹ *Stent* pode ser definido como uma endoprótese inserida no interior do tecido vascular com a função de mantê-lo aberto, evitando problemas de obstrução posteriores (FRANÇA; PEREIRA, 2008).

2.4.2.1 Scaffolds e a regeneração do tecido ósseo

O tecido ósseo, apresentado na Figura 9, é composto de uma estrutura compacta (osso cortical) e esponjosa (osso esponjoso) cujo tamanho dessas estruturas difere conforme a região em que o osso se encontra. Ele é formado por uma matriz que contém os componentes orgânicos como o colágeno tipo 1, mais de 200 tipos de proteínas do tipo glicoproteínas, sialoproteínas e proteoglicanos e uma placa de aproximadamente 4nm de espessura de mineralitos de apatita carbonatada, esses elementos são responsáveis pelo contato com o ambiente extracelular, regulando a quantidade de cálcio e fósforo presente no sangue e evitando a homeostase das células do corpo. Além disso, ele possui componentes nanoestruturados formados por fibras de colágeno altamente flexíveis reforçados com cristais de hidroxiapatita, estes elementos conferem aos ossos a resistência à compressão, ao impacto e à fratura necessárias para o dinamismo físico de qualquer indivíduo (STEVENS, 2008).

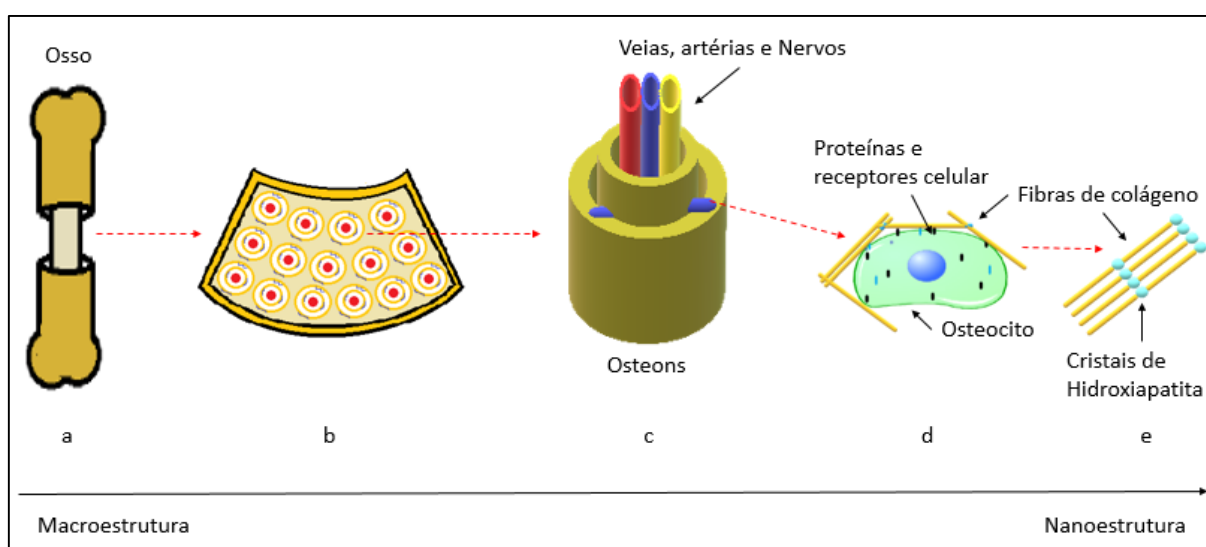


FIGURA 9: Estrutura do osso. (a) Osso com corte transversal; (b) organização da matriz óssea com seus cilindros osteônicos internos e a camada calcificada externa; (c) representação dos osteons com as veias e nervos em seu interior e os osteócitos (osteoblastos diferenciados); (d) osteócito cercado por receptores de membranas que interagem com as fibras de colágeno segundo sítios específicos; (e) fibras de colágeno que rodeiam dos osteócitos compactas e organizadas

Fonte: Adaptado de MARRELLA *et al.* (2018) e STEVENS (2008)

Os substitutos ósseos para o caso de fraturas são normalmente compósitos preparados a partir das combinações de componentes inorgânicos, tais como a hidroxiapatita (sintética ou natural – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), beta-tricálcio fosfato ($\beta\text{-TCP}$ $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), e cimentos de fosfato de cálcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), com polímeros naturais como o colágeno tipo I, gelatina, ácido

hialurônico, poliácido lático (PLA), poliácido glicólico (PGA) e o poliácido lático-co-glicólico (PLGA) ou polímeros sintéticos como as polissulfonas ou polietilenos, ou ainda metais como materiais inertes ao meio (MARRELLA *et al.*, 2018). Todos esses materiais, embora tenham grande utilidade na reparação óssea, não levam em consideração a vascularização desse tecido e, por isso, estudos estão sendo projetados a fim de promover sistemas que são capazes de transportar células, fatores de crescimento e indutores de regeneração diretamente ao local da lesão (STOPPEL *et al.*, 2015). A Figura 10 apresenta exemplos de aplicação dos polímeros naturais combinados com outras substâncias com função de regeneração do tecido ósseo.

Material	Tipo de material	Aplicação	Referência
Blendas de celulose e quitina (ou seus derivados)	Hidrogel	Regeneração e transporte de indutores e fatores de crescimento	(SHEN <i>et al.</i> , 2016)
Quitossana e biovidro	Hidrogel	Transporte de fator de crescimento	(PATEL; GOHIL, 2012)
Colágeno I,II ou III e titânio	Compósito	Indutor de proliferação de vasos sanguíneos e substituto ósseo	
Alginato, gelatina e nanopartículas de celulose	Compósito	Transporte de substâncias para o interior dos ossos e regeneração celular	(JAHAN; TABRIZIAN, 2016)
Hidroxiapatita, polímeros naturais e compostos ferromagnéticos	Compósitos	Indução do crescimento celular, monitoramento por ressonância magnética	(COJOCARU <i>et al.</i> , 2019)

FIGURA 10: Quadro exemplificando a aplicação dos biomateriais na regeneração óssea

Fonte: Próprio autor

É possível notar, então, o vasto campo de atuação dos polímeros naturais associados a nanoestruturas para liberação de substâncias, promover crescimento celular e facilitar a ossificação de tecidos ósseos lesionados (PATEL; GOHIL, 2012).

2.4.3 Biopolímeros aplicados no tratamento e regeneração do tecido ocular

O olho humano é um órgão formado por dois seguimentos: o anterior, que se localiza antes das lentes, parte onde tem a córnea, a conjuntiva, a íris, o humor aquoso; e o posterior,

onde está localizada a retina, o nervo óptico, e o humor vítreo (JANAGAM; WU; LOWE, 2017). Por ser uma das regiões mais sensíveis do corpo humano, este local necessita de um tratamento rápido para não comprometer a visão do indivíduo. E um dos tratamentos mais utilizados é a instilação tópica a partir do uso de colírios contendo os medicamentos necessários (SHARMA *et al.*, 2016).

Com o intuito de aumentar a biodisponibilidade dos medicamentos e facilitar a sua penetração, polímeros de diversos tamanhos (nano até centímetros), na forma de hidrogéis, pomadas ou em solução, estão sendo investigados (KIRCHHOF; GOEPFERICH; BRANDL, 2015). A Figura 11 exibe a representação do olho e os possíveis locais de aplicação dos biopolímeros usados para o tratamento de doenças oculares.

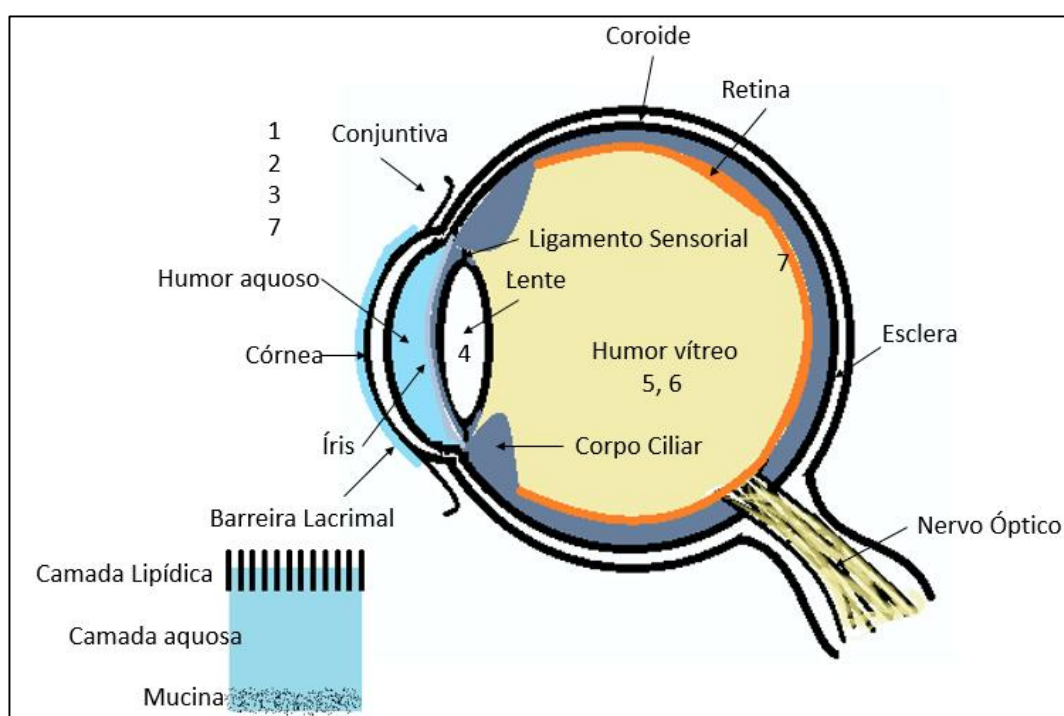


FIGURA 11: Representação do olho humano. 1 – Formulações que gelificam *in situ*; 2 – Lentes de contato maciais; 3- Adesivos e sistemas para o tratamento de machucados no local; 4 – Lentes intraoculares; 5 – Substituto vítreo; 6 – Sistemas de liberação intravítrea de fármacos; 7 – Carreadores de células e macromoléculas

Fonte: Adaptado de JANAGAM; WU; LOWE (2017) e KIRCHHOF; GOEPFERICH; BRANDL (2015)

Dentre os materiais utilizados para o tratamento de doenças e problemas oculares, os hidrogéis, por causa da transparência, do alto conteúdo aquoso e da flexibilidade, e os nanomateriais, devido ao seu tamanho e a sua permeabilidade através da barreira sanguínea, aquosa e da córnea, tem ganhado considerável atenção em sistemas de liberação controlada

de fármaco e carreadores de células e macromoléculas (KIRCHHOF; GOEPFERICH; BRANDL, 2015). A Figura 12 exibe um quadro com os principais polímeros e suas aplicações no tecido ocular.

Material polimérico	Forma	Aplicação	Referência
Siloxanos, metacrilatos, estirenos, carbamatos e silanos	Hidrogéis sintéticos	Lentes de contato	(KIRCHHOF; GOEPFERICH; BRANDL, 2015)
Gelatina	Nanopartícula e filmes poliméricos	Sistema de liberação controlada	(PARRAGA <i>et al.</i> , 2014)
Colágeno e ácido hialurônico	Filme	Proteção da córnea	(SHARMA <i>et al.</i> , 2016)
Quitosana	Nanopartícula	Bioadesão e sistemas de liberação controlada	
Albumina, alginato e pectina	Nanopartículas e microesferas	Transporte de substâncias e penetração em regiões inflamadas	
Poliácido lático (PLA), Poliácido lático-co-glicólico (PLGA) e Policaprolactona (PCL)	Nanopartículas	Liberação de substâncias lipossolúveis	(JANAGAM; WU; LOWE, 2017).

FIGURA 12: Exemplos de biopolímeros aplicados na região ocular

Fonte: Próprio autor

Vários outros polímeros naturais como a xantana, a elastina, as dextranas ainda podem formar hidrogéis para aplicação ocular indicando que novas combinações de polímeros em diferentes formatos ainda podem ser preparadas para aplicações nessa área (PARRAGA *et al.*, 2014).

Desse modo, a partir das aplicações dos polímeros biodegradáveis e dos biopolímeros, pode-se perceber que ainda existem muitos desafios a serem vencidos tanto para a formação de novos materiais para a agricultura e a biomedicina. Esses desafios consistem no controle da degradabilidade do material, na resistência mecânica, na retenção de substâncias, na redução de toxicidade para organismos vivos e para o ambiente, dentre outras características (REDDY; REDDY; JIANG, 2015). Isso implica em um campo vasto para o desenvolvimento de novos materiais que visam atender a um mercado cada vez mais exigente e inovador quanto a segurança, qualidade e sustentabilidade dos produtos (FERREIRA; ALVES; COELHO, 2016).

3 REVISÃO TEÓRICA DOS BIOPOLÍMEROS E DAS PRINCIPAIS TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO USADOS NESTE TRABALHO

Os polissacarídeos são biopolímeros formados a partir de anéis de açúcar unidos por ligações glicosídicas e apresentam grupos funcionais que se comportam como polieletrólitos, tais como as hidroxilas ($-OH$) e os carboxilatos ($-COO^-$). Esses grupos são responsáveis pelo controle da densidade de carga, da hidratação e da reatividade química do material (GUARINO *et al.*, 2015). Por causa dessas características, muitos polissacarídeos são estudados para a formação de blendas e compósitos biodegradáveis, biocompatíveis, capazes de formar filmes poliméricos, nanoestruturas e outros materiais que possam atender à indústria. Dentre os polissacarídeos para esse fim, destacam-se o alginato, a carboximetilcelulose e a xantana (SAHA; BHATTACHARYA, 2010).

3.1 Alginato

O alginato, um polímero natural, polianiônico, mucoadesivo e semi-cristalino (WU *et al.*, 2017). Ele é um copolímero formado pelas unidades glicosídicas (1-4) β -D-ácido manurônico (M) e α -L-ácido gulurônico (G), sendo o único polissacarídeo com o grupo carboxilato em todas as unidades monoméricas, conforme representado na Figura 13 (ABDOLLAHI *et al.*, 2013).

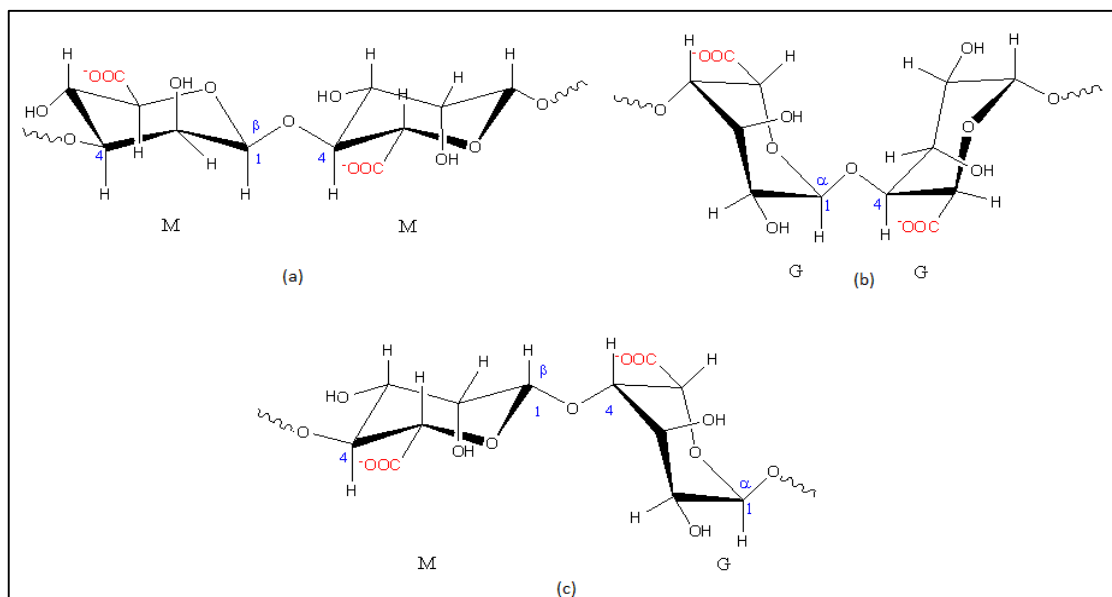


FIGURA 13: Alginato de sódio. (a) blocos manurômicos (M); (b) blocos gulurômicos (G); (c) blocos híbridos

Fonte: Adaptado de ABDUL KHALIL *et al.* (2017) e HABIB *et al.* (2018)

O alginato de sódio tem sido bastante empregado na indústria alimentícia, pois, além de ser solúvel em água gelada ou quente, ele é capaz de atuar como agente espessante e emulsificante de soluções, é capaz de formar filmes e, também de formar géis termicamente estáveis desde que esteja em contato com íons bivalentes e trivalentes, como os íons Ca^{2+} e Fe^{3+} por exemplo (ABDUL KHALIL *et al.*, 2017).

A seletividade iônica e a resistência mecânica do gel de alginato formado dependem diretamente da quantidade e da disposição de monômeros G. Quanto maior for essa quantidade e mais blocada ela for, mais seletivo e resistente será o gel. Além disso, esse tipo de gelificação causada pelo excesso de blocos G interagindo com íons polivalentes, forma uma estrutura tridimensional conhecida como “caixa de ovos”, apresentada na Figura 14. Essa estrutura é insolúvel em água e estável à temperatura até 100°C (GUARINO *et al.*, 2015).

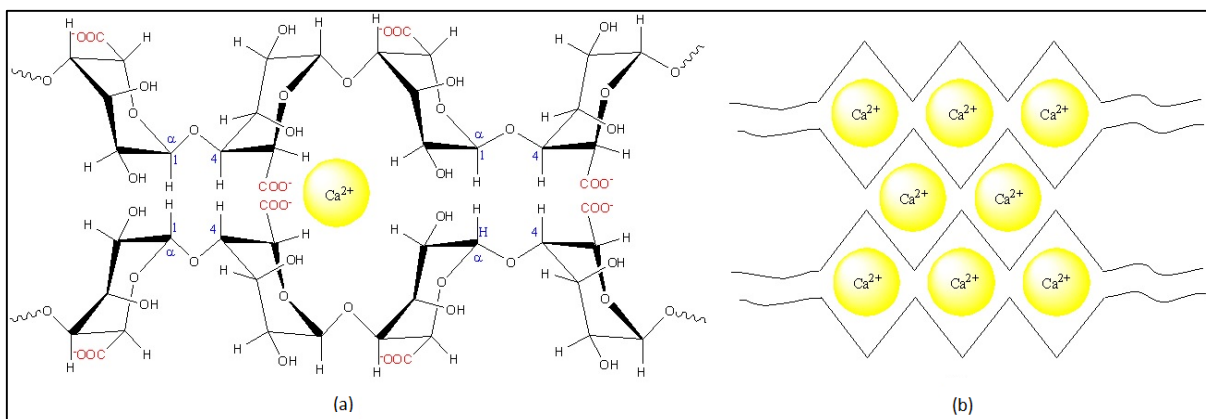


FIGURA 14: (a) Estrutura química em blocos G do gel de alginato. (b) Representação esquemática da estrutura tipo “caixa de ovos”

Fonte: Adaptado de ABDUL KHALIL *et al.* (2017)

Embora o alginato reticulado por íons apresente estabilidade imediata, a longo prazo essa estrutura fica comprometida por causa da troca entre os íons monovalentes presentes no meio fisiológico ou salino com os íons polivalentes presentes no hidrogel (LEE; MOONEY, 2012). Vale ressaltar que, no caso das aplicações dessas estruturas polivalentes em organismos vivos, quando estes íons se desprendem do gel, pode acontecer o aumento do gradiente de concentração no meio, afetando as células e causando o rompimento das hemácias ou o surgimento de reações inflamatórias devido a um aumento significativo de células de defesa no local (CAO; CHEN; SCHREYER, 2012).

Outro fator determinante que altera a estabilidade física do gel de alginato é o pH. Sendo considerado um material pH-sensível, polímeros a base de alginato, quando exposto a um meio neutro tendendo alcalino (pH maior que 5) costumam inchar mais, liberando os íons de forma gradual (AGARWAL *et al.*, 2015). Mas, em pH extremo (menor que 5 ou maior que 10) pode ocorrer a degradação da sua estrutura polimérica (GUARINO *et al.*, 2015).

Por ser um material capaz de formar filmes e ser sensível às variações de pH, o alginato é empregado em diversos ramos da indústria, desde estabilizante e emulsificante de alimentos (SAHA; BHATTACHARYA, 2010), filmes comestíveis e embalagens (SANTANA; KIECKBUSCH, 2013), em estruturas para absorção de metais pesados na água (REN *et al.*, 2016), em *scaffolds*, curativos e sistemas de liberação controlada (VENKATESAN *et al.*, 2015).

3.2 Carboximetilcelulose

A carboximetilcelulose (CMC) é um biopolímeros aniônico, derivado da celulose, bastante usado na indústria alimentícia e farmacêutica por ser biodegradável, biocompatível, solúvel em água fria ou quente e transparente quando em solução (JAHIT *et al.*, 2016). Ela é normalmente um sal sódico, formado a partir das estruturas β -D-glicose e 2-O-carboximetil- β -D-glicopirranose, unidas via ligação β -1,4-glicosídica, conforme apresentado na Figura 15 (HABIB *et al.*, 2018).

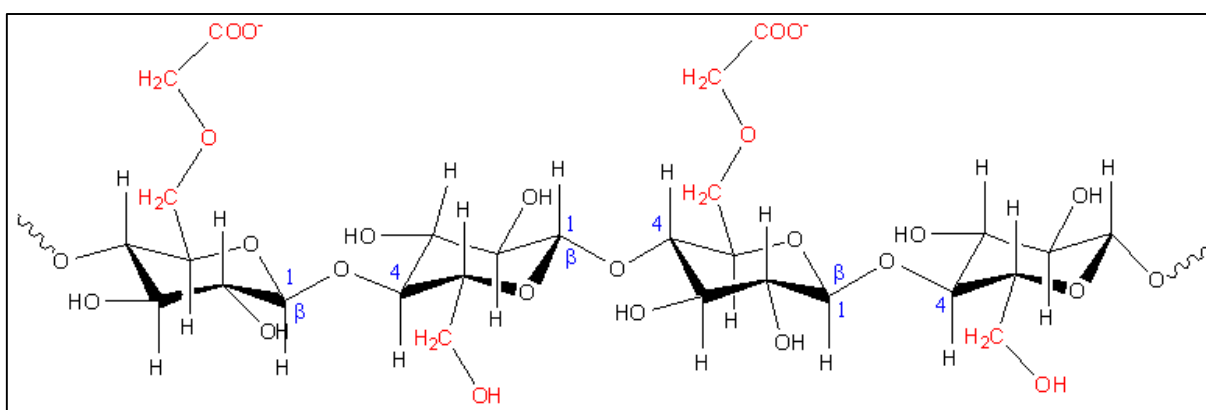


FIGURA 15: Estrutura química da carboximetilcelulose

Fonte: Adaptado de HABIB *et al.* (2018)

O preparo da CMC se dá através da reação da celulose em meio alcalino. Quanto maior for o grau de substituição (GS) do grupo hidroxila (-OH) da cadeia polimérica por grupos contendo carboxilas (-COOH), maior será a sua solubilidade em água, e mais estável e viscosa será a solução formada (HABIB *et al.*, 2018). Por isso, dependendo do GS, ela é capaz de formar filmes comestíveis e de revestimento (HAN; YU; WANG, 2018), capaz de formar barreiras para a retenção de gases e outras substâncias (JAHIT *et al.*, 2016), estabilizar e agregar partículas sólidas (BENSLIMANE *et al.*, 2016) e formar géis e estabilizantes para a alimentos (SAHA; BHATTACHARYA, 2010) e agentes de protetores, formadores de filmes, emulsificantes em cosméticos (ZHAO *et al.*, 2010).

Para o preparo de géis, filmes ou outras estruturas sólidas a partir da CMC, é necessário definir o tipo de reticulação a ser usada, se será a física (iônica) ou a química. A reticulação física, normalmente, acontece na presença de íons, em que os grupos carboxílicos interagem eletrostaticamente com os diferentes metais, tais como o cálcio (Ca^{2+}), o cobre (Cu^{2+}), o lítio (Li^+), o alumínio (Al^{3+}), e o ferro (Fe^{3+}). Essa associação, dependendo da natureza do íon

metálico, ou seja, sua afinidade eletrônica, tamanho ou carga, é capaz de impactar nas propriedades de inchamento, estabilidade térmica, formas de degradação, dentre outras propriedades (BRITTO; ASSIS, 2009). Contudo, apesar das vantagens associadas a essa reticulação, na CMC, ela é reversível, o que diminui as chances de aplicabilidade do material por longos períodos de tempo (KE *et al.*, 2014).

Para resolver o problema da estabilidade, a reticulação química tem sido empregada, utilizando reagentes como aldeídos, ácidos fumárico ou cítrico, e a epícloridrina, sendo esta a mais utilizada em reações envolvendo derivados de celulose (KE *et al.*, 2014). Esse tipo de reticulação promove a união das cadeias poliméricas a partir de ligações químicas com esses reagentes, com isso tem-se uma estrutura menos elástica, mais forte, e mais difícil de ser degradada, entretanto, assim como para os alginatos, os reagentes para a reticulação química são, normalmente, bastante tóxicos e resíduos dessas substâncias podem causar danos ao organismo, sendo necessário estabelecer a quantidade ideal de uso para que não haja resíduos livres (HASANAH *et al.*, 2015).

Outros fatores associados à preparação de estruturas de CMC são a temperatura e o pH (BRITTO; ASSIS, 2009). A temperatura, por exemplo, tende a diminuir a viscosidade das soluções salinas de CMC (SAHA; BHATTACHARYA, 2010). Já, o pH é responsável pela protonação e desprotonação dos grupos carboxílicos da CMC. Assim, em meio ácido esses grupos estão protonados e não interage com o meio, enquanto que, em meio básico, os grupos carboxílicos estão desprotonados, interagindo eletrostaticamente com as diversas substâncias presentes. A faixa ideal de pH e temperatura dependerá das características do material a ser desenvolvido (BRITTO; ASSIS, 2009).

3.3 Goma Xantana

A xantana é um polissacarídeo extracelular produzido e secretado a partir da fermentação de bactérias gram-negativas *Xanthomonas Campestris*. Ela é um polímero aniônico, cuja cadeia carbônica principal é formada por grupos celulósicos, conforme apresentado na Figura 16 (LOZANO-ÁLVAREZ *et al.*, 2009).

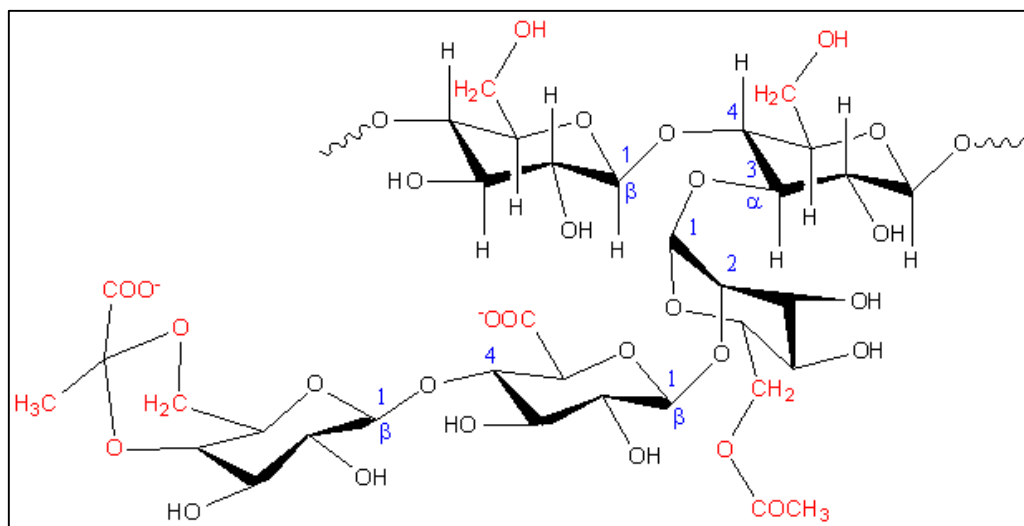


FIGURA 16: Estrutura química da Xantana

Fonte: Adaptado de HAMMAN (2010)

A goma xantana normalmente possui alta massa molecular (3×10^5 até 8×10^6 Da), isso pode indicar que a sua estrutura assume uma forma helicoidal e os grupos laterais ficam quase paralelos a essa hélice (IZYDORCZYK; CUI; WANG, 2005). Por conta disso, embora esse polissacarídeo seja bastante utilizado na indústria para dar consistência ou aumentar a viscosidade das soluções, ele não é capaz de formar gel quando utilizado sozinho, são necessários outros compostos para formar interações sinérgicas e, assim, conseguir estruturas tridimensionais responsáveis pela sua gelificação (SAHA; BHATTACHARYA, 2010).

Outra característica importante desse material é a sua capacidade de se hidratar e solubilizar em água quente ou fria, entretanto, essa solubilização depende diretamente do tamanho das partículas e do grau de agitação envolvidos na atividade (IZYDORCZYK; CUI; WANG, 2005).

As demais propriedades da goma xantana são a produção de soluções altamente viscosas, estabilidade em pH ácido ou básico (2 – 11), resistência à degradação enzimática, reticulação com reagentes químicos e íons bi ou trivalentes, e a presença de um comportamento mais elástico devido a característica da sua estrutura química. Essas propriedades conferem a xantana a usabilidade em diversas situações como agente estabilizante, emulsificante, promotora de viscosidade, e auxiliadora na formação de filmes poliméricos (MUDOI; BHARALI; KONWAR, 2013).

3.4 Blendas de alginato e carboximetilcelulose e xantana e carboximetilcelulose

A combinação de polímeros é uma técnica que visa formar blendas com a intenção de que o novo produto exiba propriedades superiores em relação aos polímeros de origem (DAS, 2013). Essa técnica é muito usada para a formação de filmes baseados em biopolímeros, em que são combinadas estruturas tipo proteínas - proteína, proteína - lipídeo, proteína - polissacarídeo, lipídeo - polissacarídeo e polissacarídeo - polissacarídeo (YANG *et al.*, 2008). Dentre essas combinações, a última tem sido bastante visada, sendo que a combinação dos polissacarídeos pode conferir melhores propriedades mecânicas, redução da solubilidade em água e outras propriedades, acrescido a isso, a redução do custo de produção (WANG *et al.*, 2015).

Existem muitos trabalhos na literatura que citam a utilização de blendas de polissacarídeos para a formação de hidrogéis e outras substâncias (TONG; XIAO; LIM, 2008). A partir de uma análise de palavras-chave em inglês pesquisadas na BASE DE DADOS WEB OF SCIENCE² através dos títulos dos artigos, pode-se notar que a combinação dos polissacarídeos alginato-carboximetilcelulose e xantana-carboximetilcelulose tem ganhado considerável atenção nos últimos anos de análise, entretanto são poucos os títulos de artigos que citam a formação de filmes poliméricos a partir da junção concomitante desses materiais, isso sugere um vasto campo para pesquisas envolvendo tais misturas.

As combinações de alginato e carboximetilcelulose, segundo o resultado apresentado na pesquisa, tangem as áreas de revestimento comestíveis de alimentos, liberação controlada de substâncias, análises reológicas de soluções, formação de adesivos, formação de hidrogéis, impressão 3D, compósitos com nanopartículas, curativos e adsorção de metais. Já, as combinações de xantana e carboximetilcelulose, circundam os assuntos referentes a reologia das soluções, adsorção de metais, melhora nas propriedades e conservação de alimentos, formação de filmes poliméricos, liberação controlada de substâncias e formação de hidrogel. A Figura 17 exhibe a quantidade de publicações por ano das combinações alginato e CMC e xantana e CMC, cujos nomes aparecem nos títulos dos trabalhos publicados concomitantemente.

² Base de dados Web of Science <http://wcs.webofknowledge.com>. Acessada em 05 de abril de 2020.

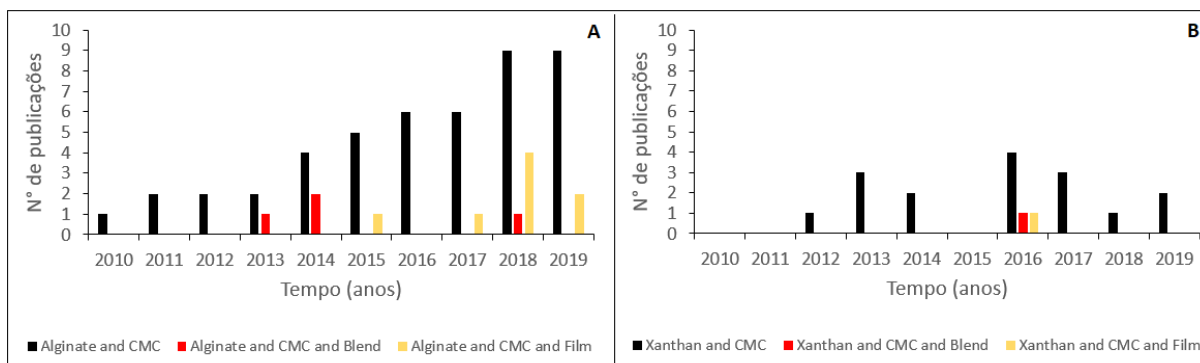


FIGURA 17: Número de artigos por ano cujo título apresenta as palavras-chave concomitantemente: (A) Alginato e carboximetilcelulose ou CMC (Alginate and (Carboxymethyl cellulose or CMC)) em preto, Alginato e carboximetilcelulose ou CMC e Blenda (Alginate and (Carboxymethyl cellulose or CMC) and Blend) em vermelho, e Alginato e carboximetilcelulose ou CMC e Filme (Alginate and (Carboxymethyl cellulose or CMC) and Film) em laranja. (B) Xantana e carboximetilcelulose (Xanthan and (Carboxymethyl cellulose or CMC)) em preto, Xantana e carboximetilcelulose ou CMC e Blenda (Xanthan and (Carboxymethyl cellulose or CMC) and Blend) em vermelho, e Xantana e carboximetilcelulose e Filme (Xanthan and (Carboxymethyl cellulose or CMC) and Film) em laranja

Fonte: Base de dados Web of Science. Acessada em 05 de abril de 2020.

3.5 Nanocristais de Celulose

Para melhorar a resistência de filmes poliméricos naturais, a adição de agentes preenchedores para formação de compósitos é normalmente requerida e dentre os materiais usados para este fim tem-se os nanocristais de celulose (ABDOLLAHI *et al.*, 2013).

Os nanocristais de celulose (NCC) são estruturas esféricas, elípticas ou cilíndricas, cristalinas, obtidas a partir da reação da celulose com um ácido forte (mais comumente o ácido sulfúrico) para a remoção da parte amorfa celulose, sendo elas a lignina, a hemicelulose e outras frações orgânicas (OTONI *et al.*, 2017). As vantagens da utilização desse material como agente de reforço podem ser: aumento da resistência à tração – muitas vezes o módulo de elasticidade é superior a 167 GPa, aumento da hidrofobicidade da matriz, elevada área superficial e alteração da densidade dos materiais a partir do rearranjo das cadeias poliméricas. Entretanto, tudo depende da quantidade de NCC utilizado, da forma dos nanocristais e das condições de preparo (DUMANLI, 2016).

A quantidade de nanocristal de celulose é um parâmetro importante para a sua ação como agente de reforço mecânico de uma matriz polimérica. E, embora a quantidade de nanopartículas usada como reforço possa ir até 10% em massa em relação à matriz polimérica, a quantidade ideal para o aumento da resistência à tração e do módulo de elasticidade de uma matriz composta por um polímero natural elevada carga superficial, como o alginato, é, normalmente, 5% de NCC (HUQ *et al.*, 2012).

O tamanho dos nanocristais também influencia na quantidade de material a ser colocada na matriz. O diâmetro das estruturas de NCC podem variar de 3nm a 50nm, enquanto que o comprimento pode variar de 30nm a 3 μ m, o tamanho depende do grau de cristalinidade da celulose e da forma dos nanocristais obtidos (DUMANLI, 2016). Quanto maior for a estrutura de NCC, maior será a porcentagem de material usada para conferir reforço à matriz, essa quantidade, em alguns casos, pode chegar a 20% em relação a massa do polímero na matriz (AZEREDO; ROSA; MATTOSO, 2017).

Em relação ao método de preparo, a temperatura e o pH são parâmetros importantes de serem avaliados. Em atmosfera inerte, os NCC degradam a partir de 220°C, entretanto, em meio alcalino (normalmente pH acima de 9) essa degradação pode começar a ocorrer próximo de 150°C. A exposição a um meio muito ácido por um elevado tempo também pode levar a degradação da estrutura devido hidrólise ácida da cadeia carbônica (MOLNES *et al.*, 2017).

A aplicação dos nanocristais de celulose é, na maioria das vezes, voltada para a formação de compósitos, seja como agente de reforço para filmes de alginato – em que, para 5% e 8% de NCC, os compósitos formados apresentaram um aumento na resistência a tração de 37% e 32% (HUQ *et al.*, 2012); filmes de CMC – no qual 10% de NCC apresentou maior resistência a tração (LI *et al.*, 2016); filmes de amido – em que foram adicionados 15% de NCC para aumentar a resistência térmica do material; e em outros filmes de polímeros naturais obtidos a partir de quitosana, quitina, açúcar das frutas com a intenção de aumentar as propriedades mecânicas (OTONI *et al.*, 2017). Os nanocristais de celulose também são usados como reforço de polímeros sintéticos como para o acetato polivinílico (PVAc), polihidroxi octano (PHO), resina epóxi, polipropileno (PP), polietileno (PE), dentre outros materiais (KALIA *et al.*, 2011; LEPPINIEMI *et al.*, 2017). Outras aplicações menos usuais para os NCC são: o transporte de substâncias, tais como como proteínas, fármacos e outras macromoléculas, a partir da alteração da sua superfície; marcadores magnéticos para aplicações em chips; e bioindicadores (DUMANLI, 2016; LEPPINIEMI *et al.*, 2017).

3.6 Técnicas de caracterização para avaliar a estrutura física dos polímeros

A caracterização dos agentes de formação de géis e filmes poliméricos é de extrema importância para o ramo de produção de produtos poliméricos, já que estes podem ser usados para diversas aplicações. As técnicas mais comuns geralmente envolvem estudos microscópicos e físico-químicos de caracterização molecular e análises térmicas (SAHA;

BHATTACHARYA, 2010). Entretanto, outras propriedades físicas e químicas também são importantes de serem avaliadas, pois elas têm influência direta na performance do material. Essas propriedades são: massa molar dos polímeros, resistência à tração, hidratação, degradabilidade, liberação de substâncias, permeação de vapores e reologia (BOATENG *et al.*, 2010).

3.6.1 Massa molar

A massa molar média e o índice de polidispersão dos polímeros fazem parte de sua caracterização estrutural (MONTAUDO; SAMPERI; MONTAUDO, 2006). A massa molar média polimérica, ora definida como massa relativa, consiste na distribuição do comprimento das cadeias produzidas durante o processo de polimerização (CALLISTER; RETHWISCH, 2016). Nesse processo, o crescimento dessas cadeias pode variar, gerando estruturas poliméricas de tamanho distintos, indicando a sua polidispersão (EDMONDSON; GILBERT, 2017).

A massa molar é uma propriedade física importante, pois, a partir dela, é possível determinar a quantidade média de grupos funcionais existentes (PALACIO; OROZCO; LÓPEZ, 2011). Além disso, o estado físico do polímero, a resistência mecânica, e a temperatura de amolecimento ou fusão podem ser influenciados com o aumento dessa massa, sendo, na maioria das vezes, diretamente proporcionais (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

Existem várias técnicas para a obtenção da distribuição da massa molar de um polímero. Embora a técnica mais comum seja a determinação da massa a partir da análise da viscosidade, a utilização da espectrometria de massas através da matriz assistida por desorção e ionização a laser – tempo de voo (MALDI-TOF/MS) apresenta-se como uma técnica versátil, no qual se é possível obter informações sobre a identidade das moléculas de análise sem a necessidade de obter informações detalhadas sobre as mesmas. Por isso, essa técnica tem sido bastante empregada na determinação da massa molar de carboidratos, proteínas e oligonucleotídeos (FRÖHLICH *et al.*, 2014; MÜLLER *et al.*, 2007).

O MALDI-TOF/MS consiste na absorção da luz emitida por um laser para a excitação e ionização de um ácido aromático orgânico e do analito de análise cocrystalizado (MALDI). Uma vez ionizado, ocorre a desorção da matriz e o analito é acelerado no vácuo através de um longo tubo de voo até um analisador de massa por tempo de voo (TOF), cujo valor é diretamente proporcional a raiz quadrada da razão massa-carga (MS) (HACALOGLU; YALCIN, 2012).

O cálculo da massa molar dos polímeros obtida por essa técnica é dado, principalmente, a partir da análise da massa molecular numérica média (\overline{M}_n) exibida na Equação 3.1, da massa molecular média ponderada (\overline{M}_w) exibida na Equação 3.2, em que N_i representa o número de moléculas ou o número de íons observados, M_i é a massa de um íon observado (g/mol ou Da) (EDMONDSON; GILBERT, 2017).

$$\overline{M}_n = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i} \quad \text{Equação (3.1)}$$

$$\overline{M}_w = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i} \quad \text{Equação (3.2)}$$

Normalmente, N_i e M_i são obtidos diretamente pelo espectrograma, no qual a intensidade do sinal (a altura do pico ou, em alguns casos, a área do pico) se refere ao número de íons e a massa no determinado ponto se refere a massa dos íons observados (HACALOGLU; YALCIN, 2012).

O grau de polimerização (GP) da cadeia polimérica representa o número médio de unidades repetidas do monômero no polímero. O GP é calculado a partir da Equação 3.3, em que m corresponde a massa molar da unidade repetida (BALANI *et al.*, 2014).

$$GP = \frac{\overline{M}_n}{m} \quad \text{Equação (3.3)}$$

Para o caso de copolímeros, a massa molar da unidade repetitiva (\overline{m}) é calculada a partir da Equação 3.4, em que f_i representa a fração molar da unidade repetitiva e m_i a massa molar dessa unidade (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

$$\overline{m} = \sum_i f_i m_i \quad \text{Equação (3.4)}$$

Apesar de o GP ser um parâmetro importante na avaliação dos polímeros, o índice de polidispersão (PDI) é o mais frequentemente utilizado. Este índice indica a homogeneidade do tamanho da cadeia polimérica e é um requisito básico para se saber se os polímeros podem ser utilizados para aplicações farmacêuticas, em que a homogeneidade é um parâmetro importante para se definir o tempo de residência desse no organismo (EDMONDSON; GILBERT, 2017).

O PDI é calculado a partir da Equação 3.5. Valores entre 1 e 2 são considerados aceitáveis quanto se trata de dispersividade, contudo, quanto mais próximo de 1, mais homogênea será a estrutura polimérica formada e mais previsível serão as suas características (KADAJJI; BETAGERI, 2011).

$$PDI = \frac{M_w}{M_n} \quad \text{Equação (3.5)}$$

3.6.2 Resistência à tração dos polímeros

As propriedades mecânicas são características importantes de um material polimérico e determinam o local em que o mesmo será aplicado (BABA *et al.*, 2016). Para a determinação de algumas dessas propriedades, o ensaio de tensão/deformação (aplicado a resistência à tração) é um dos mais estudados e, a partir dele, é possível determinar o módulo de elasticidade, o limite de escoamento e o limite de resistência à tração do material obtido (CALLISTER; RETHWISCH, 2016).

O ensaio de tração consiste na avaliação da deformação do polímero ao ser submetido a uma carga de tração. Um material elástico ideal segue a lei de Hooke, definida pela Equação 3.6, em que σ é a tensão aplicada (Pa), E é o módulo de elasticidade (ou módulo de *Young*) (GPa) e e é a deformação avaliada. Vale ressaltar que a tensão aplicada é calculada sob uma determinada área em materiais isotrópicos, conforme mostra a Equação 3.7, em que F é a força (N) e A é a área (m²). A deformação e é estimada a partir do cálculo exibido na Equação 3.8, no qual l representa o comprimento (mm), e depende do formato geométrico do material a ser ensaiado (CALLISTER; RETHWISCH, 2016; WARD; SWEENEY, 2012).

$$\sigma = Ee \quad \text{Equação (3.6)}$$

$$\sigma = \frac{F}{A} \quad \text{Equação (3.7)}$$

$$e = \frac{l - l_0}{l_0} = \frac{\Delta l}{l_0} \quad \text{Equação (3.8)}$$

Para os polímeros, a aplicação da lei de Hooke é considerada uma aproximação e permite classificar os materiais em polímeros frágeis, dúcteis ou elastômeros (borrachosos) (CALLISTER; RETHWISCH, 2016). Os ensaios normalmente seguem a norma ASTM D638

para polímeros com espessura maior que 14 mm e ASTM D882 para polímeros de menor espessura, o que padroniza os testes para as diversas aplicações dos materiais poliméricos (ASTM INTERNATIONAL, 2003, 2012).

3.6.3 *Intumescimento*

O teste de intumescimento, ou hidratação, de um material polimérico consiste na sua habilidade em absorver grandes quantidades fluidos, passando, assim, de um estado “mais vítreo” para um estado “mais borrachoso” (LIN *et al.*, 2007; ULLAH *et al.*, 2015). Essa habilidade está estritamente relacionada com a formação de uma rede tridimensional flexível, capaz de inchar na presença de um solvente sem se dissolver no meio, formando assim um hidrogel (OLIVEIRA; VELOSO; LEÃO, 2013).

As reticulações químicas ou físicas são responsáveis pela manutenção da estrutura tridimensional e pela quantidade de solvente que será absorvida (AOUADA *et al.*, 2009). Para o caso da reticulação química, a capacidade de o material inchar depende do tipo de polímero utilizado, da interação solvente-polímero e do grau de reticulação envolvido. Já para o caso da reticulação física, a absorção de líquido ainda tem por parâmetros as limitações relacionadas à transferência de massa, à troca iônica e à força da interação iônica entre as cadeias poliméricas e entre polímero-solvente (MARTÍNEZ-RUVALCABA *et al.*, 2009). Vale ressaltar que, para ambos os casos, a quantidade de água absorvida também é afetada pela quantidade de grupos hidrofílicos presentes na estrutura do polímero, pela temperatura, pelo pH e pela pressão osmótica do meio (ULLAH *et al.*, 2015).

O intumescimento é um fenômeno que pode ser analisado a partir de três passos: (a) os grupos hidrofílicos do hidrogel são hidratados pela água formando as primeiras interações polímero-solvente (frente de intumescimento); (b) a água também interage com os demais componentes químicos do polímero a partir de interações secundárias; (c) na tentativa de diluição do meio, impedida pela rede tridimensional acrescida das ligações cruzadas entre as cadeias poliméricas, a pressão osmótica aumenta e mais água entra no sistema até se atingir um equilíbrio (GANJI; VASHEGHANI-FARAHANI; VASHEGHANI-FARAHANI, 2010). A Figura 18 exhibe o comportamento de uma matriz durante o seu intumescimento.

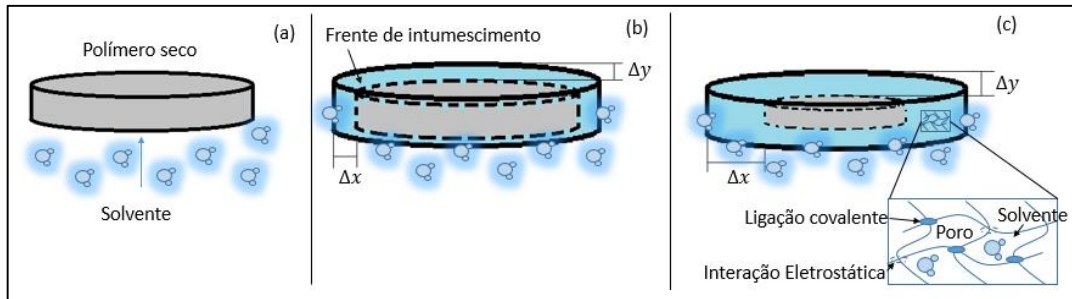


FIGURA 18: Interação solvente e hidrogel no intumescimento. (a) representa o polímero seco na presença do solvente; (b) o estágio inicial de intumescimento; (c) o ponto de equilíbrio

Fonte: Adaptado de LOPES; LOBO; COSTA (2005) e ZARZYCKI; MODRZEJEWSKA; NAWROTEK (2010)

A taxa de intumescimento é limitada ao tempo e pode ser explicada pela teoria de Flory-Huggins, que indica que os poros estruturais formados por causa da reticulação das cadeias poliméricas são capazes de, a partir de um movimento elástico, se esticar e contrair mantendo a estrutura do hidrogel durante o tempo de hidratação (JOHNSON; BEEBE; CRONE, 2004). Através desse fenômeno, a cinética de intumescimento pode ser prevista e analisada com base no modelo fickiano, chamada de difusão controlada, ou não-fickiano, chamada de relaxação controlada (MARTÍNEZ-RUVALCABA *et al.*, 2009).

Nesse contexto, o grau de intumescimento pode ser calculado a partir da Equação 3.9 em que a taxa de intumescimento %Q depende do tempo, M_t é a massa do hidrogel intumescido (dado em gramas) no tempo t e M_0 é a massa inicial do hidrogel (AOUADA *et al.*, 2009).

$$\%Q = \frac{M_t - M_0}{M_0} \quad \text{Equação (3.9)}$$

Assim, o grau de intumescimento indica o grau de resistência do polímero frente ao meio, e, por consequência, a sua capacidade de liberar outras moléculas, ampliando, assim, o campo de atuação dos hidrogéis para sistemas inteligentes de liberação controlada de substâncias (GANJI; VASHEGHANI-FARAHANI; VASHEGHANI-FARAHANI, 2010).

3.6.4 Degradação hidrolítica (Biodegradação)

Matrizes formadas por hidrogéis, além de intumescerem, podem ser degradadas no meio biológico, formando plataformas porosas que liberam substâncias e permitem o crescimento de células e tecidos em seu interior. Quando essa degradação é controlada é possível prever a taxa

de liberação e promover, a partir do fornecimento de nutrientes, a adesão, a proliferação e a diferenciação da estrutura celular (GUARINO *et al.*, 2015).

Tanto os polímeros naturais quanto os sintéticos possuem pontos de clivagem hidrolítica que serão erodidas e degradadas dependendo do tempo de contato com o fluido. Além desse tipo de clivagem, os polímeros ainda podem ser degradados enzimaticamente e por organismos vivos. A esses dois tipos de clivagem, dá-se o nome de biodegradação (NAIR; LAURENCIN, 2007).

Embora a degradação enzimática seja bastante testada nos laboratórios, a degradação hidrolítica é a primeira a ser mensurada em testes *in vitro* por estar intimamente relacionada ao intumescimento dos materiais e a difusão de substâncias (HUANBUTTA *et al.*, 2013).

A degradação hidrolítica, também conhecido como erosão da cadeia polimérica, consiste na redução do peso do polímero devido a fenômenos complexos de hidratação, plastificação, difusão e erosão do material (SARAVANAN; DOMB, 2013). Assim, a região hidratada do polímero se torna mais maleável por causa da presença de grupos químicos hidrossolúveis e, com o passar do tempo, essa região se solubiliza, liberando partes da cadeia polimérica e água (ou outro fluido) para o meio. Os grupos químicos que facilitam esse tipo de degradação normalmente são ésteres, carbonatos, anidros, dentre outros, que facilmente se rompem, reagindo com as moléculas de água (NAIR; LAURENCIN, 2007).

A erosão na cadeia polimérica pode ser classificada em três tipos: erosão homogênea, heterogênea e a degradação ou erosão generalizada, conforme exibido na Figura 19 (RABIN; SIEGEL, 2012).

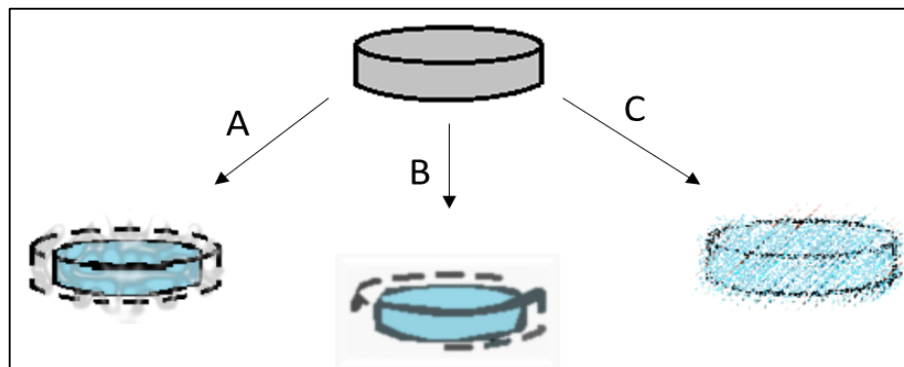


FIGURA 19: Tipos de erosão da matriz. A: erosão homogênea; B: erosão heterogênea; C: Erosão generalizada

Fonte: Adaptado de RABIN; SIEGEL (2012)

A erosão homogênea consiste na taxa equivalente de dissolução da superfície de toda a matriz polimérica, normalmente é esse tipo de erosão que atua em polímeros hipossolúveis. Já, a erosão heterogênea ocorre a partir da dissolução da superfície a uma taxa variada que depende do tipo de reticulação envolvida no material. Para que esses dois tipos de erosão aconteçam, o rompimento das ligações e interações químicas devem ocorrer mais rapidamente em relação à taxa de intumescimento e de degradação enzimática (LI; MOONEY, 2016).

A degradação generalizada, por sua vez, ocorre quando a difusão é proporcional a taxa de clivagem das cadeias carbônicas e acontece simultaneamente em toda a estrutura do polímero (MOHAMMED *et al.*, 2017). Ela também pode ser classificada como homogênea ou heterogênea. Assim, quando a degradação ocorre ao longo de toda a seção transversal do polímero, ela é homogênea, e quando ela é interna, porém não ocupa todo o espaço, ela é heterogênea. Esse tipo de degradação é bastante comum em hidrogéis devido a suas características de absorção de água e difusão de enzimas (LI; MOONEY, 2016).

A determinação da perda de massa dos polímeros é um parâmetro importante para a avaliação da degradabilidade do material em relação ao tempo, a partir dela é possível prever o tipo de erosão ao qual o material será submetido, sendo que, se a massa sofre uma variação exponencial em relação ao tempo, o tipo de erosão predominante será a erosão generalizada (WESTWOOD; JONES, 2008). Assim, a taxa de degradabilidade do material a ser analisado pode ser calculada a partir da Equação 3.10, conforme a normatização ASTM F1635-11, em que M_0 é a massa inicial do polímero e M_t é a massa do polímero no tempo t (ASTM INTERNATIONAL, 2011).

$$\% \text{ degradada} = \frac{M_0 - M_t}{M_0} \quad \text{Equação (3.10)}$$

3.6.5 Liberção controlada de fármacos

Os hidrogéis são formados por uma rede polimérica constituída de três fases: a fase da matriz sólida, formada pelo entrelaçamento e reticulação das cadeias carbônicas; a fase intersticial, que consiste na interface entre o solvente e o polímero intumescido; e a fase iônica, que apresenta os contra íons e os grupos ionizáveis da matriz polimérica (ZARZYCKI; MODRZEJEWSKA; NAWROTEK, 2010). Por causa da sua estrutura, muitos fármacos e outras substâncias podem ser incorporados ao hidrogel originando sistemas do tipo reservatório ou matricial (monolítico), conforme exibido na Figura 20 (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

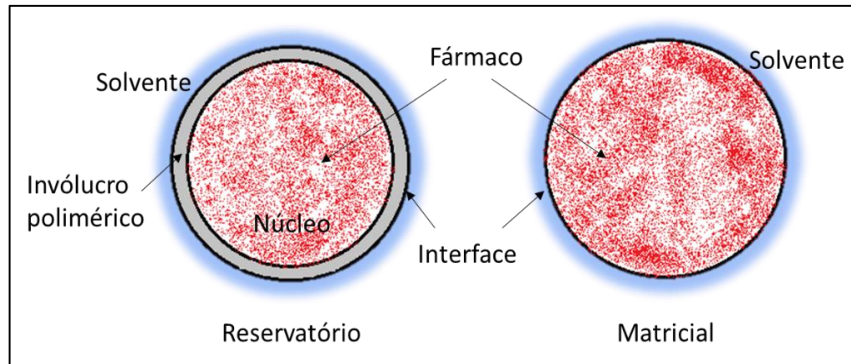


FIGURA 20: Sistemas para liberação controlada

Fonte: Adaptado de MANADAS; PINA; VEIGA, (2002) e SIEPMANN; SIEPMANN (2008)

A forma de incorporação do fármaco nos hidrogéis pode variar segundo a técnica de formação da matriz. São duas formas básicas de incorporação: por absorção (pós-carregamento), no qual as substâncias são absorvidas a partir do fenômeno de difusão para dentro da matriz; ou por adição *in situ*, em que as substâncias são colocadas na solução de formação do hidrogel (ZARZYCKI; MODRZEJEWSKA; NAWROTEK, 2010). Em ambos os casos, a taxa de liberação controlada dependerá da taxa de difusão do fármaco, da interação polímero-polímero, da taxa de intumescimento, do tipo de degradação, das dimensões e da geometria da matriz, sendo esta última variando entre filmes finos, esferas, cilindros, elipsoides, ou matrizes de geometria irregular, além do tipo de matriz, reservatório ou matricial (SIEPMANN; SIEPMANN, 2008).

A liberação controlada a partir de sistemas tipo hidrogel é bastante complexa e, principalmente para o caso do sistema monolítico, envolve quatro etapas principais: a entrada de solvente na matriz, o intumescimento do material, a difusão do fármaco através da matriz intumescida e a erosão das cadeias poliméricas (LOPES; LOBO; COSTA, 2005). A Figura 21 demonstra essas etapas.

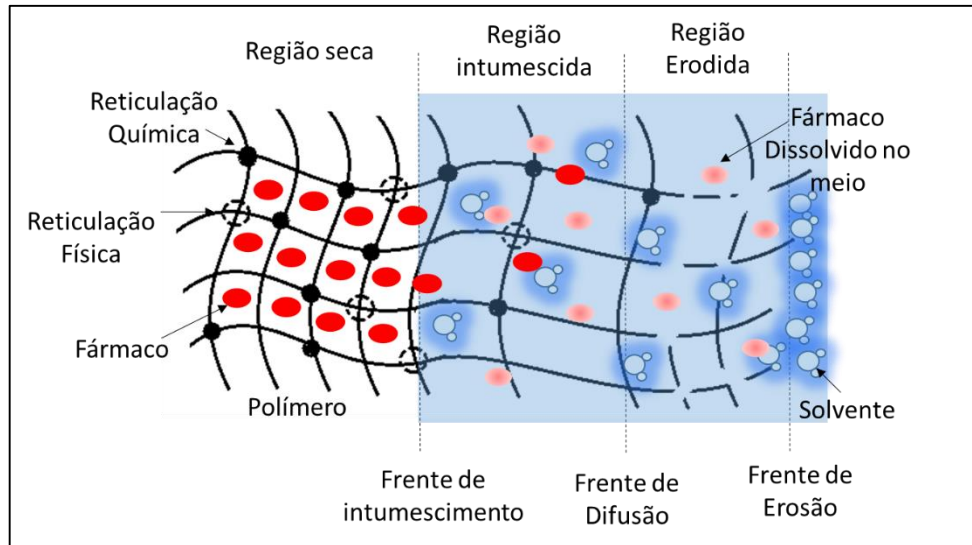


FIGURA 21: Etapas para liberação controlada de fármacos a partir de matriz hidrofílica

Fonte: Adaptado de SIEPMANN; SIEPMANN (2008)

De acordo com a lei de Fick, as moléculas de fármaco saem de um meio mais concentrado para o meio menos concentrado, até que se atinja o equilíbrio, sendo a taxa de difusão diretamente proporcional ao gradiente de concentração na interface polímero-solvente (GOUDA; BAISHYA; QING, 2017).

Existem diversas teorias que interpretam as leis de Fick e definem a forma de difusão e dissolução do fármaco para o meio analisado, entretanto as interpretações usuais se baseiam nos modelos cinéticos de liberação controlada, que levam em consideração a primeira e a segunda lei de Fick para sistemas de difusão de substâncias (MANADAS; PINA; VEIGA, 2002). Dentre os modelos de cinética de liberação de substâncias mais conhecidos tem-se, a cinética de ordem zero, primeira ordem, Higush e Korsmeyer-Peppas (GOUDA; BAISHYA; QING, 2017).

O modelo de ordem zero indica que a taxa de liberação é constante em relação ao tempo t , esse tipo de modelo geralmente se ajusta em sistemas que não degradam e que liberam o fármaco lentamente para o meio. A Equação 3.11 define o comportamento para esse tipo de liberação, no qual W_0 e W_t são as quantidades iniciais e finais de soluto no hidrogel e K é a constante de liberação (GOUDA; BAISHYA; QING, 2017).

$$W_0 - W_t = Kt \quad \text{Equação (3.11)}$$

O modelo de primeira ordem descreve a liberação do fármaco proporcional à quantidade que está ainda presa na matriz, normalmente ele se enquadra a matrizes porosas que liberam o fármaco segundo a concentração interna. A Equação 3.12 caracteriza a liberação de primeira ordem (COSTA, 2002; COSTA; LOBO, 2001).

$$\ln W_t = \ln W_0 + Kt \quad \text{Equação (3.12)}$$

O modelo de Higuchi é baseado na ideia de que a concentração no interior do hidrogel é sempre maior que a quantidade dissolvida, ele foi desenvolvido para sistemas planares, estimando que a liberação ocorre apenas em uma dimensão da matriz, assim a taxa de difusão é constante, por isso ele frequentemente se aplica a tabletes e adesivos transdérmicos. A Equação 3.13 descreve o modelo, no qual a f_t é a taxa de fármaco liberada no tempo t (DASH *et al.*, 2010; DI PRIMA; CONIGLIARO; DE CARO, 2019).

$$f_t = K\sqrt{t} \quad \text{Equação (3.13)}$$

E o modelo desenvolvido por Korsmeyer e Peppas visa levar em consideração a geometria e as demais características do polímero. Esse modelo é normalmente utilizado para sistemas de liberação desconhecidos ou quando pode haver mais de um tipo de liberação envolvida. A Equação 3.14 descreve o modelo e a Tabela 1 exhibe os valores do coeficiente de difusão de Peppas (COSTA, 2002; DI PRIMA; CONIGLIARO; DE CARO, 2019).

$$f_t = Kt^n \quad \text{Equação (3.14)}$$

TABELA 1:
Valores para o coeficiente difusional n

Expoente difusional (n)			
Filmes finos	Cilindros	Esféras	
0,5	0,45	0,43	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 < n < 0,85$	Transporte anômalo
1	0,89	0,85	Caso II

Fonte: Adaptado de CARBINATTO *et al.* (2014)

A escolha do melhor modelo para a liberação é uma tarefa complicada e se baseia, na maioria das vezes, em aproximações e considerações em relação à matriz, ao fármaco e ao meio

em que eles estão expostos. Assim, para facilitar a escolha, definiu-se o ajuste das curvas à regressão linear, em que é analisado o coeficiente de determinação R^2 , quanto mais próximo este é do valor 1, mais adequada será a utilização do modelo para descrever o sistema (COSTA, 2002).

3.6.6 Permeabilidade ao vapor de água (WVP)

Um filme – também chamado de membrana polimérica – quando utilizado como embalagem, normalmente apresenta a finalidade de estabilizar as substâncias dispostas em seu interior, isolar um meio de outro, e conservar produtos, protegendo-os da luz, calor, ressecamento e outras intempéries (CAVALCANTI; CÍCERI, 2002).

Os polissacarídeos, devido as suas propriedades químicas e biológicas, são polímeros bastante utilizados como filmes para aplicação em embalagens comestíveis, entretanto, apresentam baixa capacidade de formar barreiras para a permeação de substâncias (ABDUL KHALIL *et al.*, 2017).

Para melhorar essa propriedade, blendas e compósitos de matriz poliméricas estão sendo extensivamente investigados (ABDUL KHALIL *et al.*, 2017). E, com o intuito de avaliar a permeabilidade desses filmes, uma das técnicas mais utilizadas é a análise a partir da permeabilidade do vapor de água (WVP) (BALAKRISHNAN *et al.*, 2005).

A WVP de um hidrogel é normalmente calculada a partir de um gradiente de peso em função do tempo de análise, e pode ser mensurada a partir da entrada de água – hidratação, permeação – ou saída dessa do meio – desidratação, transmissão (WVT) (CAVALCANTI; CÍCERI, 2002). O sistema para o teste é montado segundo a norma ASTM E96 – 16, cujo cálculo ocorre a partir das Equações 3.15 e 3.16, em que G é a mudança de peso (*gramas*), t é o tempo de análise (*horas*), G/t é a inclinação da reta (g/h), A é a área de teste (m^2), Δp é a pressão parcial de vapor do líquido (Pa), que também pode ser calculado a partir da saturação na temperatura do teste S (Pa) e da umidade relativa expressa em fração R_1 no dessecador e na condição ideal R_2 , WVT é a transmissão do vapor de água ($g/h.m^2$), δ é a espessura do material (*mm*) e WVP é a permeabilidade ao vapor de água ($g.mm/h.Pa.m^2$) (ASTM INTERNATIONAL, 2016).

$$WVT = \frac{G}{t \times A} \quad \text{Equação (3.15)}$$

$$WVP = \frac{WVT \times \delta}{\Delta p} = \frac{WVT \times \delta}{S(R_1 - R_2)} \quad \text{Equação (3.16)}$$

A análise WVT é normalmente utilizada quando os filmes possuem finalidade terapêutica, como curativos. A transmissão do vapor de água para manter a taxa de hidratação da pele normal é 204 g/dia. m^2 , enquanto que para uma pele machucada, a WVT varia de 279 g/dia. m^2 , para pequenos arranhões, a 5138 g/dia. m^2 , para o caso de queimadura de primeiro grau. Assim, valores acima de 204 g/dia. m^2 são normalmente requeridos quando o filme tem a finalidade de terapêutica (REZVANIAN; MOHD AMIN; NG, 2016).

Já para o caso de embalagens, uma permeação alta pode ser um problema na conservação e proteção de substâncias. A normatização exige que para o teste WVP, o filme seja uniforme e a sua espessura seja de no mínimo 12,5 mm (ASTM INTERNATIONAL, 2016). Contudo, muitos trabalhos que envolvem filmes finos poliméricos fazem uso deste cálculo para determinar a permeabilidade do vapor de água e os valores obtidos dependem diretamente do material formado e a sua finalidade, sendo que para polissacarídeos usados como invólucros de vegetais, normalmente considerados deficientes na formação de barreira ao vapor, os valores ultrapassam $1 \text{ g. mm/dia. m}^2 \text{ kPa}$, enquanto que filmes de polímeros de fonte não renovável podem apresentar barreiras a permeabilidade ao vapor muitas vezes menores que $0,2 \text{ g. mm/dia. m}^2 \text{ kPa}$ (OTONI *et al.*, 2017).

3.6.7 Reologia aplicada aos polímeros

A reologia se refere ao estudo da deformação e do fluxo de um fluido a partir de dados como elasticidade, plasticidade e viscosidade. Esse estudo é realizado através de ensaios utilizando um viscosímetro onde são mensuradas a tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento, formando uma curva chamada de reograma. A análise desse comportamento é de suma importância para a definição da viscosidade e, por consequência, da manuseabilidade dos materiais poliméricos (BRAZEL; ROSEN, 2012).

Dentre as análises reológicas existentes, o comportamento do fluxo da solução, através da análise da viscosidade e tensão de cisalhamento é um dos parâmetros mais analisados, uma vez que indicam a qualidade de um fluido através da sua capacidade de passar por processos industriais mais simples, tais como extração, filtração, purificação e extrusão, até processos

mais complexos como a pasteurização, evaporação e secagem asséptica de fluídos (MA *et al.*, 2014).

Um fluido pode ter dois tipos de comportamentos: newtoniano e não-newtoniano. O comportamento newtoniano, cujo modelo se refere a um líquido como a água, apresenta a relação proporcional entre a taxa de cisalhamento e a tensão de cisalhamento (RATKOVICH *et al.*, 2013). A relação entre a viscosidade e a taxa de cisalhamento é exibida na Equação 3.17, em que σ é a tensão cisalhante (N/m^2 ou Pa) oriunda da relação *Força/Área*, η é a viscosidade (Pa/s), que neste caso é constante, e $\dot{\gamma}$ é a taxa de cisalhamento ($1/s$) que corresponde ao gradiente velocidade ($d\vartheta/dx$) através do fluido (FERREIRA *et al.*, 2005).

$$\sigma = \eta\dot{\gamma} \quad \text{Equação (3.17)}$$

Caso a relação entre a taxa e a tensão de cisalhamento não seja proporcional, o fluido passa a ter o comportamento não-newtoniano e a viscosidade obtida passa a se chamar de viscosidade aparente (FERREIRA *et al.*, 2005). Fluidos não-newtonianos podem ser subdivididos em fluidos inelásticos ou viscoelásticos e independentes ou dependentes do tempo (RATKOVICH *et al.*, 2013). Pode-se dizer que fluídos inelásticos são aqueles cuja viscosidade depende da taxa de cisalhamento e fluidos viscoelásticos são aqueles que possuem ao mesmo tempo as características de um fluido viscoso e de um sólido elástico (TONELI; MURR; PARK, 2005).

Um fluido não-newtoniano pode ou não mudar seu comportamento com o tempo de aplicação da tensão cisalhante. Quando o comportamento não varia em relação ao tempo, a viscosidade do material depende apenas da taxa de deformação. Dentre esses materiais, caracterizam-se os fluidos pseudoplásticos, em que a viscosidade aparente diminui com o aumento da taxa de cisalhamento, segundo o modelo de Ostwald-De-Waele (Lei das Potências), apresentado pelas Equações 3.18 e 3.19, no qual a constante K apresenta-se como o índice de consistência ($Pa \cdot s^n$) e significa o grau de resistência do fluido em relação ao escoamento, n (adimensional) indica o desvio do comportamento newtoniano do fluido, η_p é a viscosidade plástica semelhante a K e σ_0 é a tensão residual, também chamada de tensão ou limite de escoamento, que consiste em um valor mínimo de tensão a ser aplicado para que o líquido comece a escoar (MATHIAS *et al.*, 2013).

$$\eta = K\dot{\gamma}^{n-1} \quad \text{Equação (3.18)}$$

$$\sigma = K\dot{\gamma}^n \quad \text{Equação (3.19)}$$

Quando a viscosidade é dependente do tempo, os fluidos podem ser classificados como reopéticos ou tixotrópicos. Esse comportamento é mensurado a partir da presença de histerese na curva obtida para a viscosidade em função da taxa de cisalhamento, e isso ocorre devido ao rompimento de algumas interações físicas e químicas que compõe a estrutura polimérica do gel. Assim, os fluidos reopéticos apresentam um aumento da viscosidade em relação ao aumento da taxa de cisalhamento, mas quando se diminui a taxa a curva obtida é diferente da anterior. Já fluidos tixotrópicos diminuem a sua viscosidade em relação ao tempo, e a curva também é distinta quando se reduz a taxa de cisalhamento, sendo estes preferíveis em compostos poliméricos, pois esse fenômeno é responsável pela capacidade de manter a estabilidade do fluido durante a agitação, além de manter a textura do material quando este está sendo agitado ou em repouso (MA *et al.*, 2014).

Vale ressaltar que fluidos não-newtonianos estão presentes em diversos produtos alimentícios, cosméticos, farmacêuticos, entre outros meios e, normalmente, são oriundos de polímeros capazes de aumentar a viscosidade ou gelificar a solução em que foram colocados (GÓMEZ-DÍAZ; NAVAZA, 2003).

Muitos trabalhos associados à área alimentícia relatam que um gel é uma mistura de componentes que pode alterar o seu formato a partir da embalagem que o contém. Sendo assim, um gel pode ser definido como um sistema viscoelástico que possui o módulo de armazenamento (G') maior do que o módulo de perda (G''), no qual, quando extremamente aquoso se assemelha a um líquido e quando seco se assemelha a um sólido (SAHA; BHATTACHARYA, 2010). Esse comportamento é mensurado através do movimento oscilatório, cuja análise é extremamente sensível à estrutura química e física dos fluidos e, por conta disso, é capaz de fornecer dados sobre a cinética de gelificação e sobre a capacidade da estrutura de absorver ou liberar energia para o meio (MA *et al.*, 2014).

O comportamento viscoso e o comportamento elástico são definidos a partir de uma deformação oscilatória de pequena amplitude. As tensões sobre o fluido embora estejam na mesma frequência de oscilação (ω), estão fora de fase, originando assim o vetor módulo complexo de cisalhamento (G^*), subdividido em módulo de armazenamento (G') associado à contribuição elástica do sistema e ao armazenamento de energia, e módulo de perda (G'') associado à contribuição viscosa e à liberação de energia em cada ciclo oscilatório. A relação

entre os sistemas é dado através das Equações 3.20 e 3.21, em que δ é o ângulo de fase que varia de 0 a 90° (BRETAS; ÁVILA, 2005).

$$|G^*| = \sqrt{G'^2 + G''^2} \quad \text{Equação (3.20)}$$

$$\text{tangente } \delta = \frac{G''}{G'} \quad \text{Equação (3.21)}$$

A partir desses resultados é possível se obter a viscosidade complexa (η^*) e os seus módulos dinâmico (η'), que se refere a contribuição viscosa de dissipação de energia para o escoamento e imaginário (η''), que se refere a sua contribuição elástica, de armazenamento de energia para o contração ou entrelaçamento. As relações entre os módulos e a viscosidade estão apresentadas nas Equações 3.22, 3.23 e 3.24 (BRETAS; ÁVILA, 2005).

$$\eta' = \frac{G''}{w} \quad \text{Equação (3.22)}$$

$$\eta'' = \frac{G'}{w} \quad \text{Equação (3.23)}$$

$$|\eta^*| = \sqrt{\eta'^2 + \eta''^2} \quad \text{Equação (3.24)}$$

Com base nessas relações, é possível prever se as blendas poliméricas estão mais próximas de um sólido quando G' tem um valor mais alto que G'' , ou líquido, quando G'' ocorre o contrário (SAHA; BHATTACHARYA, 2010).

Em relação à análise das viscosidades, tem-se o indicativo da resistência ao escoamento associado ao entrelaçamento das cadeias poliméricas e aos tipos de interações entre elas. Normalmente, para o caso dos polímeros com comportamento não newtoniano, a viscosidade tende a diminuir com o aumento da frequência angular e da temperatura (MA *et al.*, 2014; ROJAS *et al.*, 2008). Ainda, vale ressaltar que, para a frequência angular igual a taxa de cisalhamento, a viscosidade complexa é igual à viscosidade aparente do polímero (BRETAS; ÁVILA, 2005).

4 RESULTADO E DISCUSSÕES

A formação de blendas ou compósitos é um processo importante para o desenvolvimento de novos materiais, pois a mistura dos componentes pode gerar mudanças significativas na morfologia e nas propriedades mecânicas e térmicas do novo produto (DE PAOLI, 2008). O impacto dessas mudanças depende diretamente das interações entre os componentes envolvidos, e, por isso, a seleção de materiais que sejam compatíveis entre si faz-se importante (LI *et al.*, 2012).

Para este trabalho, preparou-se os filmes poliméricos baseados em polímeros naturais, visando a sua utilização em embalagens, usando apenas a variação do pH como fator determinante para misturar os polímeros. As caracterizações físicas e químicas dos filmes e um exemplo de aplicação desses materiais no revestimento de frutas estão apresentadas na seção 4.1. Após este teste, para o filme preparado em meio neutro, foi proposto a formação de um compósito utilizando nanocristais de celulose. As implicações reológicas, físicas e químicas estão apresentadas na seção 4.2. Ainda, para os filmes que continham e não continham os nanocristais, visando a aplicação em tecidos de organismos vivos, foram feitas mudanças na estrutura polimérica envolvendo reticulações físicas e químicas para aumentar ainda mais a sua resistência ao meio biológico. O resultado dessas mudanças está apresentado na seção 4.3. O fluxograma guia deste trabalho está apresentado no APENDICE 7.1.

4.1 Formação e caracterização dos filmes comestíveis baseados em polissacarídeos para aplicações em embalagens

Filmes poliméricos obtidos a partir de polissacarídeos possuem, em geral, a espessura fina e são capazes de cobrir alimentos ou formar uma barreira para a retenção de gases e água, protegendo-os das intempéries ambientais (WANG *et al.*, 2015).

Vários estudos envolvendo filmes comestíveis de alginato ou carboximetilcelulose são relatados na literatura, mas, mesmo que estes polímeros naturais sozinhos tenham propriedades interessantes, a combinação deles pode apresentar outras características como textura desejável, maior controle na absorção de umidade e redução da mobilidade de moléculas de água no meio. Isso implica na maior qualidade e estabilidade do polímero formado, ainda que não haja diferenças significativas em relação às propriedades mecânicas se compararmos as blendas com os filmes dos polímeros individuais (TONGDEESOONTORN *et al.*, 2011).

Para garantir a compatibilidade entre componentes poliméricos, muitas vezes se faz necessária a adição de agentes compatibilizantes ou plastificantes, tais como a glicerina (ou glicerol), o sorbitol e o pullulan – plastificantes naturais (OTONI *et al.*, 2017). Em relação a combinação de alginato e CMC, existem inúmeros estudos envolvendo estes agentes (IBRAHIM; EL SALMAWI, 2013). Contudo, foi observado que, na literatura, poucos trabalhos utilizam apenas a mudança de pH para garantir a mistura dos polímeros e, por isso, optou-se, neste trabalho, por variar apenas o pH para solubilizar e misturar os materiais.

Dessa forma, a intenção dessa seção foi analisar, através dos testes químicos e físicos, o efeito de se preparar as soluções baseadas em polímeros naturais em meio básico. Após isso, buscou-se avaliar a toxicidade dos materiais a partir do teste de germinação de sementes de quiabo, e verificar a capacidade de proteção e retardo do amadurecimento de frutas a partir do recobrimento das bananas com as soluções poliméricas obtidas.

4.1.1 Materiais empregados

Os materiais utilizados foram: Alginato de Sódio (viscosidade: 300 – 400 mPa.s), adquirido da empresa Êxodos Científica (Sumaré, São Paulo – Brasil); Sal sódico de carboximetilcelulose (viscosidade: 2000 – 3000 cps e grau de substituição 0,65 a 0,85),

adquirido da empresa Labsynth, Goma Xantana comum adquirida da empresa Gastronomylab e o hidróxido de sódio, adquirido da empresa VETEC química fina.

4.1.2 Método de preparo dos filmes

Para a produção dos filmes de alginato e carboximetilcelulose, e xantana e carboximetilcelulose, foram testados cinco sistemas preparados a partir de 2 gramas de polímero solubilizados em 40mL de uma solução de NaOH 0,1M à temperatura de 90°C e secos na estufa à temperatura de 35°C. A escolha desse teste se deve ao sistema ser sensível ao pH, alterando a cor do sistema (DENG *et al.*, 2010). Os dados para o teste estão apresentados na Tabela 2, em que as linhas em destaque apresentaram os melhores resultados para a amostra de alginato e CMC. Para a amostra de xantana e CMC, apenas a proporção contendo 75% de CMC foi adotada, as outras apresentaram a viscosidade bastante elevada.

TABELA 2:

Proporção da mistura alginato ou xantana e carboximetilcelulose (CMC)

Porcentagem (%) de alginato ou xantana	Porcentagem (%) de CMC
25	75
40	60
50	50
60	40
75	25

Fonte: Próprio autor

O preparo dos filmes foi baseado nas blendas nomeadas de Base6040, Base2575 e XCMCBase2575, aumentando-se a quantidade de polímero proporcionalmente àquela testada. Assim, 10g de polímero foram solubilizados em 200mL de solução de NaOH 0,1M. Além disso, foi preparada a solução Neutro6040 em que se dissolveu o polímero em 200mL de água destilada. Os dados estão apresentados na Tabela 3.

TABELA 3:

Preparo das blendas, proporção de polímero utilizado e pH de preparo das soluções poliméricas

Amostra	Polímero 1	Polímero 1 (%)	Polímero 2: CMC (%)	PH
Neutro6040	Alginato	60	40	7
Base6040	Alginato	60	40	13
Base2575	Alginato	25	75	13
XCMCBase2575	Xantana	25	75	13

Fonte: Próprio autor

O método de preparo das blendas foi baseado principalmente na amostra neutra. Observou-se que, embora o alginato, a xantana e a carboximetilcelulose sejam solúveis em água, a solução de carboximetilcelulose é aparentemente mais viscosa que a de alginato e menos viscosa que a de xantana. Assim, para garantir a mistura das soluções, foi feito um processo baseado em 5 etapas, como apresentado na Figura 22.

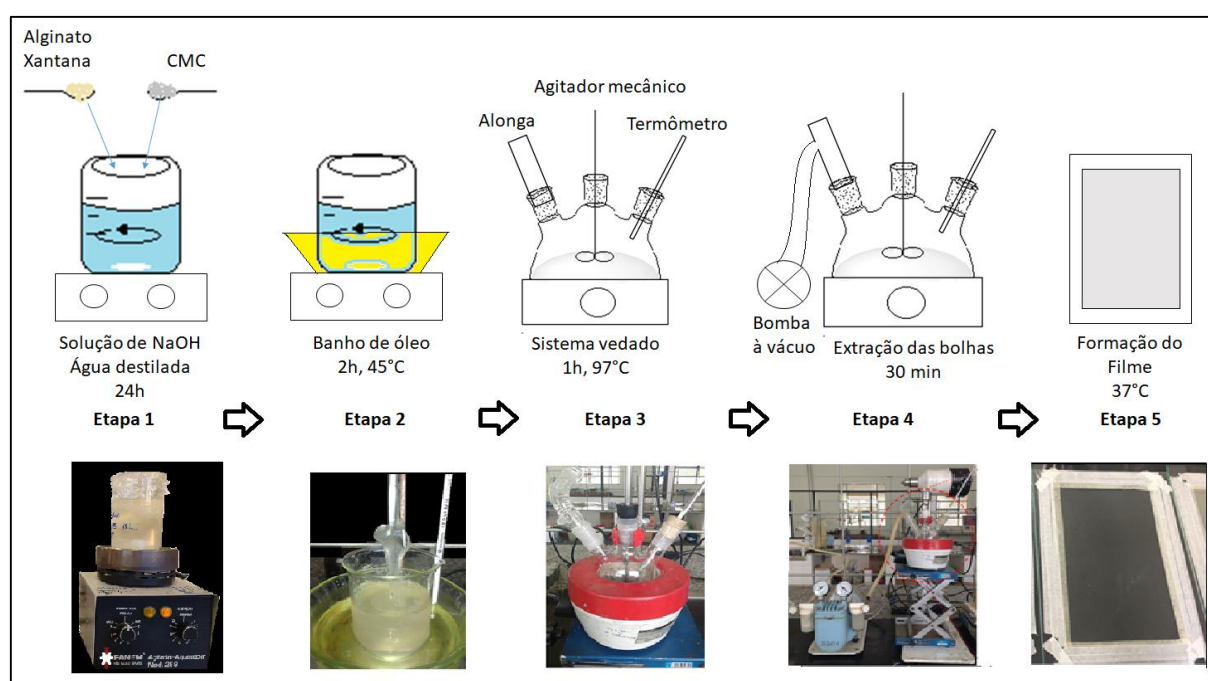


FIGURA 22: Método de preparo das blendas poliméricas usadas neste trabalho

Fonte: Próprio autor

- Etapa 1 – Gelificação e solubilização: nesta etapa, os polímeros foram misturados à temperatura ambiente por 24h em um sistema com agitação magnética vigorosa e constante, contudo, não foi observada a completa solubilização dos polímeros.
- Etapa 2 – Solubilização e homogeneização: Nessa etapa, a mistura obtida na etapa 1 foi colocada em um banho de óleo à 45°C e misturada usando um agitador mecânico à 50 rpm por 2 horas ou até que a fase gel não fosse mais perceptível.
- Etapa 3 – Alteração da viscosidade: A solução obtida na etapa 2 foi transferida para um balão de 3 bocas, onde na lateral direita foi colocado um termômetro, na esquerda foi colocada uma alonga com saída para vácuo e uma rolha de vidro para vedação e na boca central foi colocada a haste para a agitação mecânica. Assim, nesse sistema, a mistura polimérica ficou por 1h à temperatura de 97°C, sob agitação a 50 rpm, e foi possível observar a redução da viscosidade da solução. Vale ressaltar que durante o procedimento de fervura, a solução tende a subir, sendo necessário abaixar a temperatura algumas vezes. Nessa etapa, não é mais possível distinguir as duas fases presentes no sistema.
- Etapa 4 – Como a solução polimérica apresentou muitas bolhas por causa do processo de fervura, foi acoplada na alonga uma bomba de vácuo para acelerar o processo de saída de ar da solução. Assim, estando o sistema com temperatura de, aproximadamente, 70°C, ligou-se a bomba de vácuo por 30 min. Após esse procedimento, a solução obtida pode ser armazenada por até 10 dias à temperatura ambiente, ou até 20 dias na geladeira, ou por 2 meses em um recipiente selado à vácuo, sem ocorrer a presença de fungos.
- Etapa 5 – Para se preparar o filme, 170 ml de solução polimérica foi colocada em um molde de vidro com área equivalente à 338 cm² e 5 mm de espessura. Esse molde foi colocado na estufa à 37°C e seco por 48 horas.

4.1.3 Técnicas de caracterização

As análises físico-químicas utilizadas para caracterizar as blendas poliméricas foram: análise da massa molar dos polímeros; espectroscopia na região do infravermelho; difração de raios-X; e análises térmicas: termogravimetria (TGA) e calorimetria diferencial exploratória (DSC). As análises morfológicas e físicas para esse estudo se basearam na observação das amostras a partir da microscopia eletrônica de varredura (MEV), no ensaio de tração, no estudo da permeabilidade ao vapor e nos testes de intumescimento e degradabilidade dos filmes no solo. Para o teste de toxicidade, foi avaliada a germinação de

sementes de quiabo, que ocorre preferencialmente em pH ácido (6,0 – 6,5), em solo rico em matéria orgânica, e em temperaturas ao redor de 30°C. O quiabo germina normalmente entre 4 a 7 dias após o plantio em condições naturais (CARVALHO; SILVEIRA, 2000). Dessa forma, buscou-se avaliar se o pH das amostras na condição preparada interferiria no crescimento e na germinação dessa semente. Para os testes de cobertura e proteção de frutas, selecionou-se a banana, pois ela se deteriora rapidamente por causa do rápido amadurecimento, ficando escura em poucos dias (HAN; YU; WANG, 2018).

4.1.3.1 *Análise da massa molar dos polímeros*

A análise da massa molar dos polímeros foi baseada no método descrito por Gonzalez-gil e colaboradores (2015) com algumas modificações. A matriz de deposição do polímero foi preparada utilizando 5mg de super-DHB (ácido 2,5 dihidroxibenzóico) dissolvidos em 150mL de acetonitrila, 20mL de TFA 3% (ácido trifluoroacético) e 330mL de água. Em seguida, os polímeros alginato, CMC e xantana foram diluídos em água deionizada de modo que a solução ficasse líquida. A matriz e a amostra foram colocadas na proporção 1:1 (1,5µL de matriz: 1,5µL de amostra) sobre a superfície do *sppoter* e seca à temperatura ambiente. Depois que o polímero se depositou, a amostra foi analisada.

O espectro de massa foi obtido a partir do equipamento UltraflexIII Smartbeam (Braxter) com desorção a laser para ionização por tempo de voo (MALDI-TOF). A emissão de luz foi a 337nm, operado no modo negativo linear, e os resultados foram compilados a partir do software Flexcontrol (3.3 Bruker). As voltagens dos reflectores foram 20,99kV e 9,59kV, as voltagens das sondas ionização foram 19,09kV e 16,63kV e frequência de 100Hz. Cada espectro foi obtido a partir do resultado acumulado de no mínimo 300 tiros de laser. O cálculo da massa molar dos polímeros foi obtido a partir das equações 3.1 e 3.2 e o índice de polidispersão da cadeia polimérica foi calculado a partir da equação 3.5. As análises foram conduzidas no laboratório multiusuário do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB-UFMG).

4.1.3.2 *Análise por Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR)*

Para a análise dos grupos químicos presentes nas amostras, utilizou-se o espectrofotômetro IR Prestige 21 Shimadzu, no intervalo de número de onda de 4000 – 400

cm^{-1} , no modo ATR (*Attenuated Total Reflection*). As análises foram realizadas no departamento de química do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG).

4.1.3.3 *Análise por Difração de Raios X (DRX)*

Para a realização dos testes de difração de raios X, 4 discos de 0,5cm de diâmetro foram dispostos em uma placa de vidro que foi alocada no equipamento Rigaku, modelo D/MAX Ultima, radiação de $\text{CuK}\alpha$, operando a 15 – 50 kV. A varredura 2θ foi de 4° a 80° , com velocidade igual a $2^\circ/\text{minuto}$ e os resultados foram compilados pelo *software* JADE®, versão 2009. As análises foram realizadas no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear (CDTN).

4.1.3.4 *Análises por Termogravimetria (TGA) e Por Calorimetria Diferencial (DSC)*

Em relação ao TGA, o equipamento utilizado foi DTG-60H Shimadzu, sob as seguintes condições: massa da amostra entre 3 e 10 mg, fluxo de N_2 a uma vazão de 50 mL/min, submetidos de 25°C a 400°C , com razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. Já, para o DSC, o equipamento utilizado foi o mesmo e a vazão de gás inerte também, a temperatura variou de -50°C a 300°C , com razão de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. As análises foram realizadas no departamento de química da Universidade Federal de Minas Gerais (DQ-UFMG).

4.1.3.5 *Análise Morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)*

Microscópio eletrônico de varredura (SEM) marca JEOL, modelo JSM – 6360LV. Os discos foram partidos ao meio usando nitrogênio líquido e metalizados com 0,5nm de espessura de carbono. A análise foi realizada no departamento de engenharia de materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica (CEFET-MG).

4.1.3.6 *Ensaio de tração*

Os ensaios mecânicos de tração foram realizados de acordo com a norma ASTM D882, no qual os filmes poliméricos foram cortados em retângulos cujas dimensões médias de largura x espessura x comprimento são 10mm x 0,2mm x 150mm, mantendo a área útil de teste de 10mmx100mm. Nas pontas de cada amostra foram enroladas 2 camadas de fita adesiva fixadas juntamente com uma lixa para evitar que o material se deslocasse na garra do equipamento durante o ensaio. O equipamento utilizado para os testes foi SHIMADZU modelo AG-X (10kN) a uma velocidade de teste de 5mm/min, com exceção da amostra Neutro6040, que precisou ter a velocidade alterada por escorregar na garra e, por conseguinte, aumentar muito a variabilidade do teste. Os ensaios mecânicos foram realizados no departamento de engenharia de materiais do CEFET-MG.

4.1.3.7 *Teste de permeabilidade ao vapor*

Os testes de permeabilidade ao vapor foram baseados em Kale e colaboradores (2018) e Han e colaboradores (2018) em consonância com a norma ASTM E96-16. As latas de alumínio cujas dimensões foram 54mm de diâmetro e 15mm de altura tiveram as suas tampas furadas no centro, deixando uma região exposta de 45mm de diâmetro. Dentro das latas de alumínio foram colocados 10g de cloreto de cálcio anidro e as amostras cujas dimensões foram aproximadamente 0,2 mm de espessura e 50mm de diâmetro foram fixadas na parte interior da tampa usando silicone. Os recipientes foram, então, alocados dentro de um dessecador contendo 700mL de solução salina (10% NaCl) para controle da umidade. Os testes foram conduzidos em triplicata a uma temperatura de 21,8°C e com umidade relativa do ar de 65%. Os cálculos da permeabilidade ao vapor de água foram obtidos a partir das equações 3.22 e 3.23.

4.1.3.8 *Teste de intumescimento*

A taxa de intumescimento foi realizada medindo-se a massa de 5 discos de 5mm de diâmetro de cada amostra intumescidos em tampão PBS (pH = 7,4) e em água natural nos tempos: 0h, 0,5h, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h, 48h e 96h. Cada amostra foi colocada em um tubo plástico e estas foram cobertas com 5mL solução tampão PBS ou água natural. Nos

tempos pré-determinados, as amostras eram retiradas da solução e com o auxílio de um algodão, removia-se o excesso de líquido. Em seguida, as amostras eram pesadas. O cálculo da massa intumescida foi feito conforme a Equação 3.9.

4.1.3.9 *Teste de degradação no solo das amostras*

Os testes de biodegradação foram realizados com base em Gautam e Kaur (2013). Discos de 5mm de diâmetro de cada amostra foram alocados em recipientes plásticos de diâmetro igual a 31mm e altura igual a 34mm contendo terra vegetal e húmus na proporção de 2:1 (massa total de terra em cada frasco 29,5g), a uma profundidade de 10mm. No tempo inicial as amostras de solo foram regadas com 5mL de água. E nos tempos pré-estabelecidos, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias e 7 dias, as amostras foram retiradas. Todos os testes foram feitos em triplicata.

4.1.3.10 *Teste de toxicidade das amostras*

O teste de germinação do quiabo foi baseado em Yonezawa e colaboradores (2017), com algumas modificações. Três sementes de quiabo foram alocadas juntamente com 3 discos de amostra de 0,5cm diâmetro e aproximadamente 0,2mm de espessura em um pote de 7cm de altura e 5 cm de diâmetro contendo a mistura de terra e húmus na proporção de 2:1 a uma profundidade de 3cm. As amostras foram regadas com 15mL de água no instante inicial e a cada 3 dias de análise. Para a germinação, os testes foram realizados em triplicata no qual uma estufa caseira foi preparada a partir de uma caixa plástica e uma tampa de vidro furada, onde colocou-se uma lâmpada incandescente de potência 15W para manter a temperatura da estufa em torno dos 30°C. O tempo de germinação foi de 7 dias e o cálculo para a germinação está baseado na Equação 4.1.

$$\text{Germinação (\%)} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de sementes que germinaram}}{\text{total}} \times 100 \quad \text{Equação (4.1)}$$

Para calcular o teste de energia de germinação, ou seja, as sementes que teriam potencial para germinar, o mesmo teste foi repetido, mas as sementes foram desplantadas após

3 dias de teste. A análise também foi conduzida em triplicata e os cálculos da energia de germinação estão baseados na Equação 4.2.

$$EG (\%) = \frac{n^{\circ} \text{ de sementes que germinaram em 3 dias}}{\text{total}} \times 100 \quad \text{Equação (4.2)}$$

4.1.3.11 Teste de cobertura e proteção contra o amadurecimento de frutas

O teste de cobertura e proteção contra o amadurecimento da banana foi baseado em Han e colaboradores (2018) com algumas modificações. Cinco unidades de bananas verdes do mesmo cacho foram cobertas com a solução de cada amostra, cuja concentração de polímero foi 0,05g/mL. O teste se sucedeu a partir da observação do amadurecimento dessa fruta por 15 dias.

4.1.3.12 Análise estatística

Os testes estatísticos foram conduzidos a partir do software GRAPHPad Prism® (comumente conhecido por Prisma), versão 5.0. Com ele, foi possível analisar a média e o desvio padrão da amostra e através do teste de Tukey foi possível fazer a comparação por pares entre o comportamento médio dos filmes obtidos.

4.1.4 Resultados e discussões

4.1.4.1 Caracterizações químicas

A Tabela 4 exhibe os resultados da massa molar média (M_n) e a massa molar ponderada (M_w) de cada um dos polímeros naturais usados neste trabalho.

TABELA 4:
 Massa molar dos polímeros Alginato, Xantana e CMC obtidos por MALDI-TOF no modo negativo

	M_n (g/mol)	M_w (g/mol)
Alginato	1002,91	1025,25
Xantana	975,43	1014,11
CMC	1042,88	1062,55

Fonte: Próprio autor

A partir da análise do resultado da distribuição das massas, foi possível notar que os polissacarídeos alginato, CMC e xantana apresentaram massa molar relativamente pequena quando comparadas às massas de alginato obtidas por Funami e colaboradores (2009) e as massas de alginato e xantana obtidas por Gonzalez-gil e colaboradores (2015) em meio anaeróbico. Essa massa muito pequena poderia estar relacionada à formação dos fragmentos obtidos durante a análise, já que segundo Fatema e colaboradores (2010), alguns tipos de fragmentos com carga dupla podem não ser detectados pela técnica de MALDI-TOF. Nesse contexto, não foi considerada a análise do PDI dos polímeros, uma vez que a massa molar poderia ter um valor diferente. Vale ressaltar que o espectro de alginato obtido está coerente com o espectro de alginato apresentado por Gonzalez-gil e colaboradores (2015). Tanto os espectros quanto as massas dos fragmentos obtidos neste trabalho estão apresentados no APÊNDICE 7.2.

Após a análise da massa molar dos polímeros, preparou-se, então, as soluções que originaram os filmes. O pH das soluções formadas foram: pH próximo de 7 para a amostra Neutro6040 e pH próximo de 13 para as amostras Base6040, Base2575 e XCMCBase2575. Foi possível notar que, durante o preparo, a coloração das soluções se alterava após a mudança de temperatura para 97°C, principalmente para as amostras preparadas em meio básico. Isso sugere uma possível reação entre o meio e os polímeros, porque, segundo Guarino e colaboradores (2015), o meio alcalino com pH maior que 10 pode favorecer a degradação das cadeias poliméricas de polissacarídeos. Um exemplo dessa mudança de coloração está apresentado na Figura 23.



FIGURA 23: Mudança de coloração durante o preparo da amostra Base6040. Da esquerda para a direita: Amostra solubilizada à temperatura ambiente e depois homogeneizada a 45°C e a 97°C

Fonte: Próprio autor

Com a intenção de confirmar essa possível reação e a formação de novas ligações e interações químicas entre os componentes utilizados, foram realizadas as análises por espectroscopia na região do infravermelho. Os espectros estão exibidos na Figura 24. Os espectros dos reagentes precursores (alginato, CMC e xantana) encontram-se no APÊNDICE 7.3 deste trabalho.

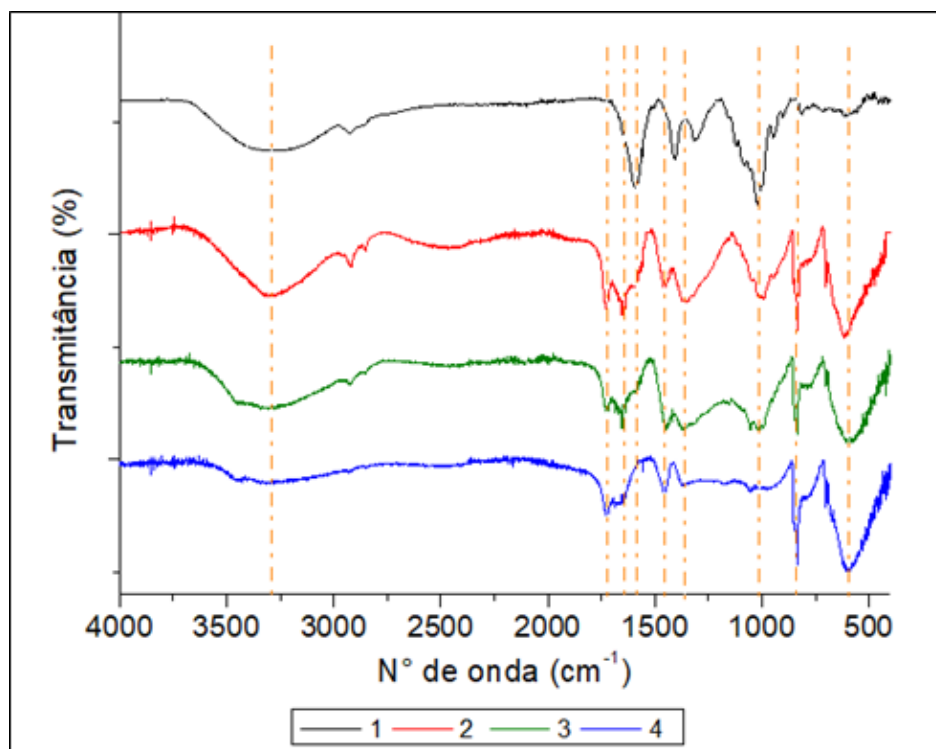


FIGURA 24: Espectros na região do infravermelho dos filmes: 1- Neutro6040; 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575

Nos espectros de infravermelho dos filmes preparados, foi possível constatar as bandas usuais de polissacarídeos, sendo elas em, aproximadamente: 3280 cm^{-1} – banda correspondente ao estiramento de ligações OH; em 2915 cm^{-1} e em 2810 cm^{-1} – bandas que indicam a presença de grupos CH na estrutura, em 1670 cm^{-1} e 1590 cm^{-1} – bandas que correspondem ao estiramento de ligações C=O de ácidos carboxílicos, em 1452 cm^{-1} e 1359 cm^{-1} – bandas correspondentes à deformação da ligação C-H, e em 1014 cm^{-1} – banda que indica a presença de grupos éter (C-O-C) do anel dos polissacarídeos. Foi observada, também, a presença das bandas em, aproximadamente, 1730 cm^{-1} e 835 cm^{-1} que podem indicar a formação de uma interação forte entre os grupos carboxilatos (COO^-) e íons metálicos formando sais ou a formação de ésteres e a presença de interação entre dímeros com a deformação fora do plano do grupo OH. Em 592 cm^{-1} pode-se observar uma banda que, provavelmente, está relacionada à interação do sódio com o oxigênio.

Ainda com o intuito de investigar a possível mudança das cadeias poliméricas, foi realizada a difração de raios X dos filmes obtidos. Os resultados estão apresentados na Figura 25.

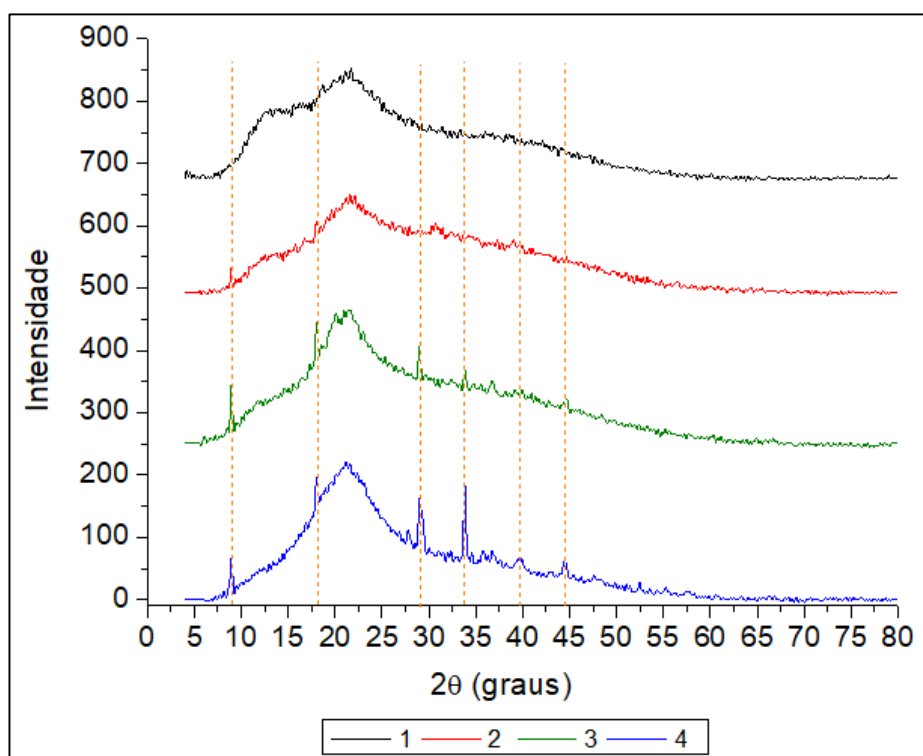


FIGURA 25: Difração de raios X dos filmes poliméricos: 1- Neutro6040; 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575

Pelos difratogramas, foi possível observar as estruturas semicristalinas dos polímeros envolvidos. Os picos principais ocorreram em, aproximadamente, $2\theta = 14^\circ$ e $2\theta = 20^\circ$ e o halo amorfo, descrito na literatura como característico de polissacarídeos como alginato, variou de 30° até 50° (IWAKI *et al.*, 2012; SHAMEEM *et al.*, 2018). Além desses picos, notou-se que, para as amostras preparadas em meio básico, apareceram picos relativos à formação de compostos como carbonato de sódio ($\text{Na}_2\text{H}(\text{CO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), detectados pelo software JADE® que analisa os difratogramas. Esse resultado sugere que, durante a secagem das soluções, os polímeros se degradaram e, após a secagem do material, o carbonato se precipitou sobre os filmes, originando um compósito *in situ*. Através de uma análise qualitativa, foi possível notar que essa mudança foi mais perceptível nas amostras contendo maior quantidade de CMC, logo, possivelmente, este polissacarídeo é mais sensível ao meio básico e à temperatura acima de 50°C .

Para avaliar as possíveis implicações da formação desses compósitos, foi realizada a análise térmica dos materiais e os resultados estão apresentados na Figura 26.

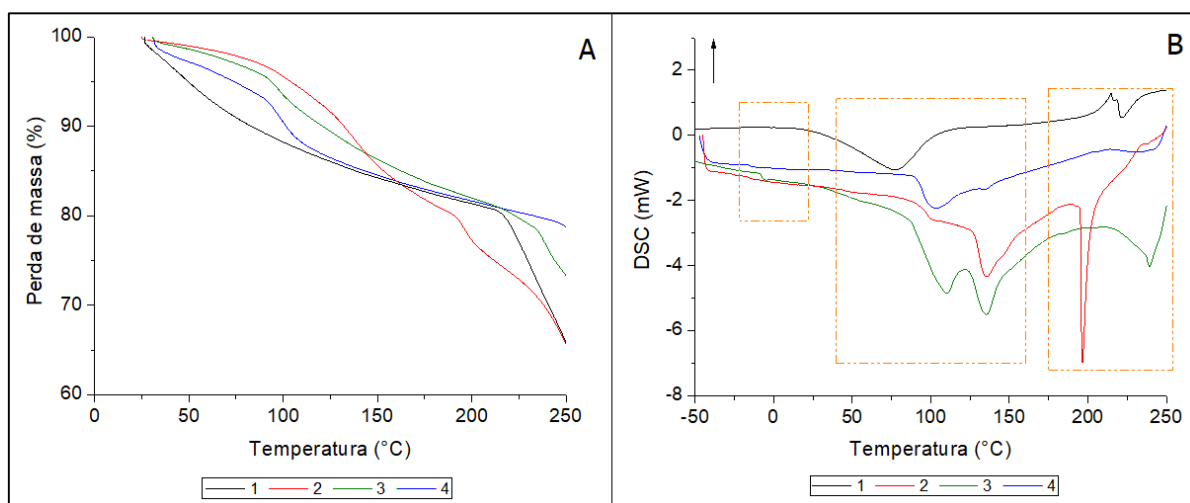


FIGURA 26: Curva de análise térmica. A: TGA; B: DSC dos filmes formados: 1- Neutro6040; 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575. A marcação pontilhada indica a possível região da T_g , das amostras de filmes poliméricos

As curvas de TGA, apresentadas na Figura 26A apontaram que a amostra Neutro6040 apresentou maior perda de massa relacionada a saída de água do sistema no intervalo de temperatura entre 50°C e 100°C . Já, para os compósitos, essa perda acentuada de massa ocorreu próximo dos 100°C , provavelmente, por causa da formação da camada salina sobre a estrutura. As curvas de DSC, apresentadas na Figura 26B, mostram a presença de 2 picos associados a perda de água e ao rompimento de interações fracas entre as cadeias poliméricas

até 150°C. Em geral, as amostras apresentaram estabilidade térmica, e a amostra do filme Base6040 foi a primeira a começar a se degradar, a partir dos 200°C. Pela análise de DSC também foi observado que as temperaturas de transição vítrea (T_g) de todas as amostras foram negativas, mostrando que na temperatura ambiente os polímeros não estão no seu estado vítreo. O indicativo da presença de T_g e da temperatura *melt* (T_m) a partir dos 200°C apontam para as características semicristalinas dos materiais, conforme relatado por Kim e colaboradores (2013) e visualizado pelas análises de difração de raios X.

4.1.4.2 Caracterização física

As análises morfológicas baseadas na observação da superfície e do corte transversal dos filmes estão apresentadas na Figura 27.

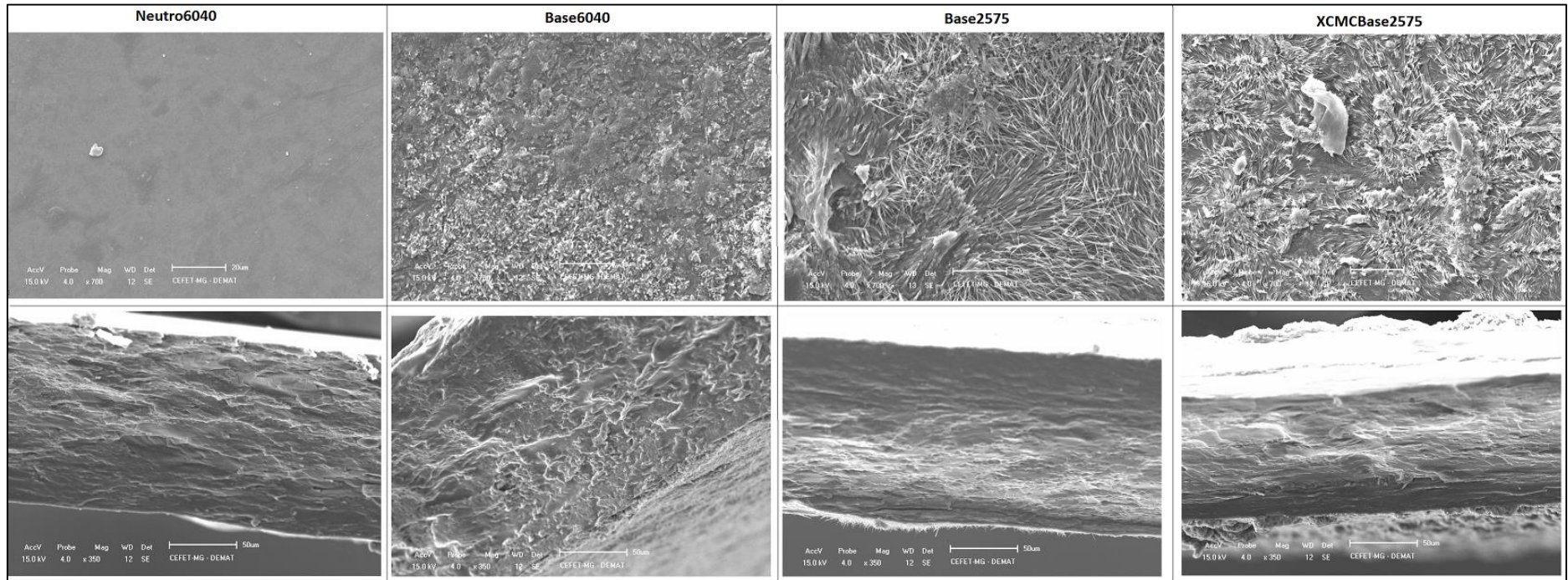


FIGURA 27: Análise morfológica dos filmes obtidos a partir do MEV. Análise da superfície e do corte transversal das amostras

A partir da análise por microscopia, foi observada a presença de cristais sólidos sobre as superfícies dos filmes preparados em meio básico, o que confirma a hipótese da formação de uma cobertura salina sobre os materiais. Pela análise do corte transversal, não foi observada a presença de poros nas estruturas dos filmes preparados.

Após a análise morfológica dos filmes, foram realizados os ensaios de tração com a intenção de verificar a resistência mecânica a partir do cálculo do módulo de elasticidade e do limite de resistência à tração de cada filme obtido. Vale destacar que, por ser um método adaptado, essa velocidade não foi a ideal para a amostra Neutro6040, já que este filme sempre rompia muito próximo à garra de fixação durante o ensaio. Após alguns testes, percebeu-se que velocidades maiores foram mais adequadas para a obtenção dos dados desta amostra, e por isso, o seu resultado não será apresentado nesta seção. Os demais filmes foram ensaiados na velocidade de 5mm/min, conforme descrito na Norma ASTM D882.

A Figura 28 apresenta as curvas obtidas pelo ensaio de tração dos filmes preparados em meio básico.

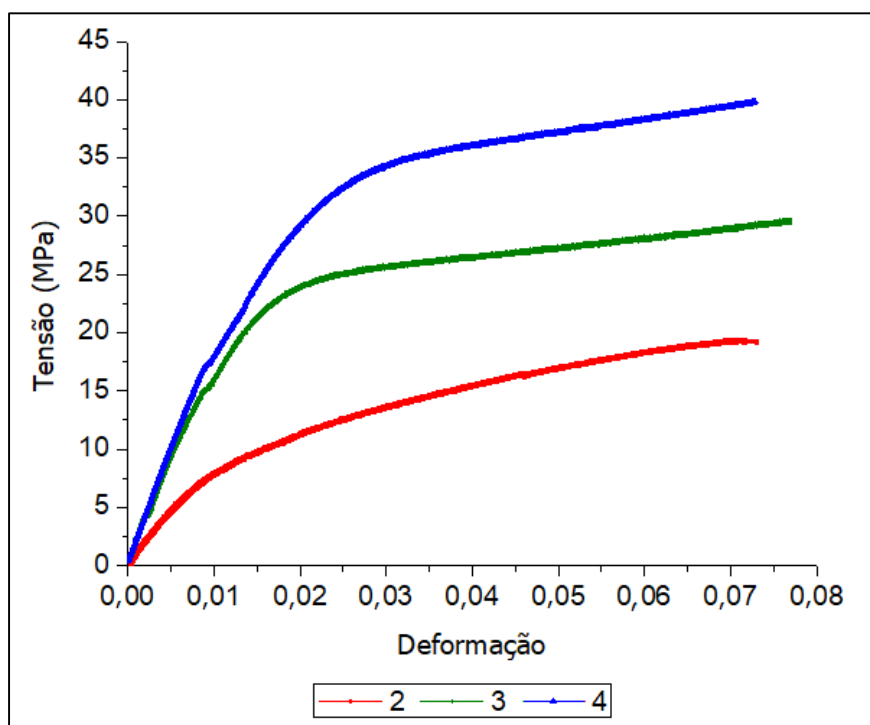


FIGURA 28: Curva de tensão em MPa e deformação dos filmes formados: 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575

Pela curva de tensão (MPa) X deformação, observou-se que a presença de maiores quantidades de CMC e a xantana contribuíram para o aumento da rigidez relacionada à deformação elástica dos filmes em meio básico, provavelmente por causa da estrutura química

dos materiais, sendo que a CMC apresenta uma estrutura mais linear e a xantana apresenta uma estrutura helicoidal.

A Tabela 5 traz os resultados do módulo de elasticidade (E) e as informações sobre o limite de resistência à tração para cada um dos filmes preparados. Os demais resultados obtidos a partir do teste de ensaio de tração e a análise estatística calculada pelo software Prisma 5.0® estão apresentados no APÊNDICE 7.4 deste trabalho.

TABELA 5:

Módulo de elasticidade e limite de resistência a tração obtidos a partir do comportamento médio de 5 corpos de prova de cada um dos filmes poliméricos

Filmes	E (GPa)	LRT (MPa)
Base6040	$1,251 \pm 0,008$	19 ± 1
Base2575	$2,207 \pm 0,012$	29 ± 2
XCMCbase2575	$2,523 \pm 0,008$	38 ± 1

Pelo teste de Tukey para o módulo de elasticidade, todos os filmes apresentaram diferenças estatísticas entre si, a um nível de significância de 0,05.

Fonte: Próprio autor

Comparando-se os módulos de elasticidade e o LRT obtidos com os dados encontrados na literatura para filmes como o de polietileno tereftalato (PET) de 0,2 mm de espessura – cujo módulo de elasticidade apresentado por Gupta e Sharma (2016) foi, aproximadamente, 2,0 GPa e o LRT foi, aproximadamente, 50 MPa – pode-se supor que os filmes formados são tão rígidos quanto alguns polímeros convencionais, entretanto eles são menos resistentes. Já, para filmes contendo 6g de alginato ou CMC preparados em meio neutro, os dados obtidos por Tong e colaboradores (2008) indicaram um LRT superior a 40MPa, entretanto, a adição de compatibilizante como o glicerol reduziu em mais de 10MPa o seu valor. Ainda, as blendas contendo 75% de alginato e 25% CMC preparadas por Han e colaboradores (2018) com a adição de glicerol e reticuladas com cloreto de cálcio apresentaram o LRT próximo de 30MPa, inferior aos 40MPa apresentados por Tong e colaboradores. Pode-se presumir, então, que o meio básico utilizado neste trabalho para o preparo das soluções poliméricas colaborou, assim como a adição do compatibilizante glicerol, para a diminuição da resistência mecânica dos filmes.

Uma vez analisada a resistência dos filmes poliméricos no ambiente seco, buscou-se avaliar a sua resistência no meio mais úmido através dos testes de transmissão e permeabilidade ao vapor e através do teste de intumescimento.

Os resultados obtidos para os testes de transmissão do vapor de água (WVT) e de permeabilidade ao vapor de água (WVP) estão apresentados na Tabela 6. Os dados médios, as inclinações das retas e a análise estatística obtida pelo software Prisma 5.0® estão apresentados no APÊNDICE 7.5.

TABELA 6:

Dados de transmissão e permeabilidade ao vapor e intumescimento máximo dos filmes obtidos

	WVT ($g/h.m^2$)	WVP ($g.mm/dia.kPa.m^2$)
Neutro6040	$14,3 \pm 0,6^a$	$(3,3 \pm 0,4) \times 10^a$
Base6040	$3,4 \pm 0,1^b$	$9,7 \pm 0,4^b$
Base2575	$1,0 \pm 0,1^b$	$2,4 \pm 0,3^b$
XCMCBase2575	$5,4 \pm 0,4^b$	$(1,4 \pm 0,2) \times 10^b$

Letras iguais indicam que, segundo o teste de Tukey, os filmes apresentaram um comportamento médio para o ganho de massa semelhante a um nível de significância de 0,05.

Fonte: Próprio autor

A partir dos resultados de WVT, o filme mais permeável ao vapor de água foi o Neutro6040 e o filme menos permeável foi a Base2575. Este fenômeno pode ter ocorrido por causa da cobertura do precipitado de carbonato de sódio, que pode ter agido impedindo que o material transmitisse o vapor.

Na literatura, é possível encontrar valores para WVT de blendas de alginato e CMC preparadas com plastificantes. Kale e colaboradores (2018) mostraram que, para a blenda preparada na proporção 1:1 utilizando glicerol como plastificante, o valor de WVT obtido foi, aproximadamente, $32 g/h.m^2$ para filmes de 0,2mm de espessura. No caso deste trabalho, as proporções utilizadas foram 3:2 e 1:3 e obteve-se a mesma espessura média do material, contudo, a falta do agente plastificante, a composição, a densidade dos filmes, como mostrado pela análise morfológica, e a presença do precipitado de carbonato de sódio na superfície podem ter colaborado para valores consideravelmente mais baixos de WVT.

Para os dados de WVP, que levam em consideração a espessura e a pressão de vapor do meio, os valores encontrados foram extremamente altos quando comparados aos filmes de polímeros convencionais utilizados como barreira para gases, como o polietileno de baixa densidade (PEBD), cujo WVP é aproximadamente $0,072 \text{ g.mm/dia.kPa.m}^2$ e filmes de álcool etileno vinílico (EVOH), cujo WVP é $0,24 \text{ g.mm/dia.kPa.m}^2$ (OTONI et al., 2017). Entretanto, conforme apresentado por Santana e Kieckbusch (2013) e Sayanjali e colaboradores (2011), esses valores obtidos para os biofilmes de polissacarídeos podem ser aceitáveis para aplicações em embalagens comestíveis.

O grau de intumescimento das amostras também foi realizado com a intenção de avaliar a retenção de água pelos materiais preparados. A Figura 29 apresenta o gráfico da taxa de intumescimento desses filmes. Os dados obtidos pelo teste de intumescimento e o resultado da análise estatística pelo software Prisma 5.0® estão apresentados no APÊNDICE 7.5 deste trabalho.

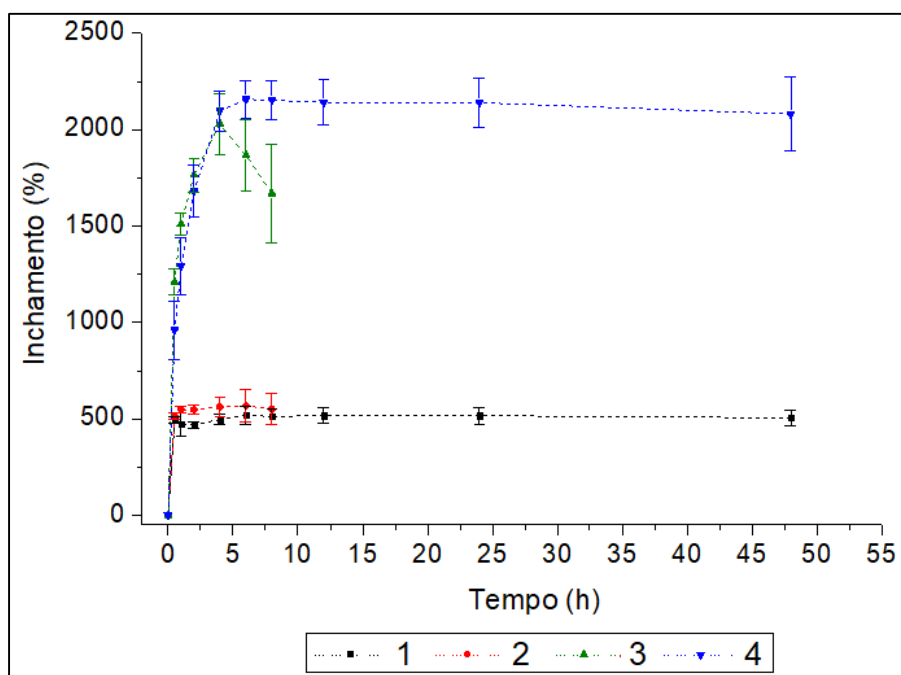


FIGURA 29: Grau de intumescimento dos filmes: 1- Neutro6040; 2- Base6040; 3- Base2575; 4-XCMCbase2575

A partir do teste de intumescimento, foi interessante notar que apesar de a amostra Neutro6040 ter apresentado baixa resistência à permeabilidade ao vapor de água quando comparada aos demais filmes, ela apresentou o menor grau de intumescimento. Já, as demais amostras, excetuando a Base6040, apresentaram intumescimento maior, principalmente as

amostras que continham mais CMC na estrutura. A amostra Base6040 teve um comportamento semelhante à amostra Neutro6040 para o teste de intumescimento, levantando a hipótese de que a presença de quantidades maiores de alginato pode ter colaborado para a redução da taxa de intumescimento da amostra. Pelo teste de Tukey para a comparação do comportamento médio de intumescimento das amostras durante as três primeiras horas de análise, os resultados indicaram que os filmes Base6040 e Neutro 6040 apresentaram semelhanças estatísticas entre si, porém diferente dos filmes Base2575 e XCMCBase2575, que também apresentaram semelhanças estatísticas entre si a um nível de significância de 0,05.

A degradação dos filmes foi avaliada em contato direto com o solo. Foi possível notar que ao umedecer o solo, as partículas de terra imediatamente encrustavam no polímero e estas não puderam ser removidas, dessa forma, a avaliação quantitativa da biodegradação não pode ser realizada. Contudo, foi possível observar qualitativamente a durabilidade do material nesse meio e, a única amostra que resistiu por, aproximadamente, 5 dias foi a Neutro6040. As demais dissolveram ou formaram gel antes de 24h. O solo que permaneceu úmido por mais tempo (aproximadamente 2 dias) foi o que continha a amostra XCMCbase2575, isso provavelmente está associado à formação do gel e ao seu elevado grau de intumescimento.

4.1.4.3 Teste de toxicidade no solo e proteção das frutas

O teste de toxicidade dos filmes foi conduzido a partir da germinação de 3 sementes de quiabo plantadas juntamente com 3 discos de 0,5 cm de diâmetro de cada uma das amostras. Exceto para a amostra controle onde só foram plantadas as sementes. A Figura 30 exibe a foto das raízes das sementes que germinaram até o 3º dia de análise.

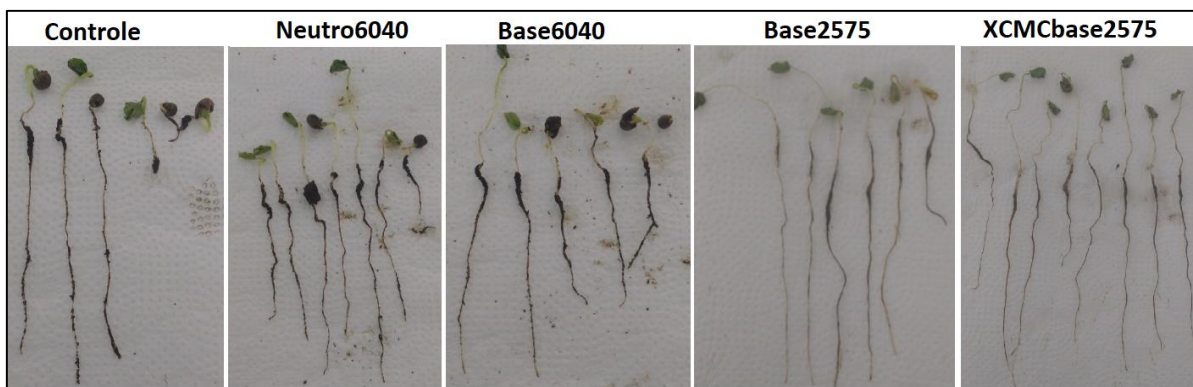


FIGURA 30: Foto das raízes das plantas de quiabo após 3 dias de germinação do quiabo

Fonte: Próprio autor

A partir desse teste, foi possível perceber que todos os filmes permitiram a germinação das sementes de quiabo. E, provavelmente, ainda que o pH estivesse alto por causa da presença do carbonato, os filmes atuaram como nutrientes, já que, comparadas à germinação e ao tamanho das raízes da amostra controle, para a maioria dos casos, ou as sementes germinaram ou as raízes apresentaram um tamanho maior. Resultados semelhantes foram obtidos por Yonezawa e colaboradores (2017) para filmes de quitina.

A Tabela 7 exhibe os resultados do tamanho das raízes, da energia de germinação após 3 dias de teste e a porcentagem de germinação das sementes de quiabo após 7 dias de análise.

TABELA 7:

Tamanho das raízes e energia de germinação após 3 dias e a porcentagem germinada após 7 dias de cultivo do quiabo

	Tamanho das raízes (cm) após 3 dias de teste									EG (%)	Germinação (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9		
Controle	7,5	8,5	7,5	2,5	1,5	1,0				67	67
Neutro6040	5,5	6,0	8,0	6,5	9,0	6,5	3,0			78	78
Base6040	7,5	7,0	5,0	5,5	4,5	////				67	78
Base2575	9,0	8,5	7,0	6,5	6,5	5,5	////			78	78
XCMCBase2575	6,5	11,5	11,0	6,0	7,5	9,5	8,5	8,5	////	100	100

O símbolo //// indica o início da germinação do quiabo, não sendo possível medir o tamanho da raiz.

Fonte: Próprio autor

Após a análise da toxicidade, foi testada a capacidade das soluções poliméricas em recobrir as frutas e retardar o seu amadurecimento. Para isso, 5 bananas do mesmo cacho foram cobertas com soluções de cada um dos filmes e o seu amadurecimento foi analisado durante 15 dias. O resultado está apresentado na Figura 31.

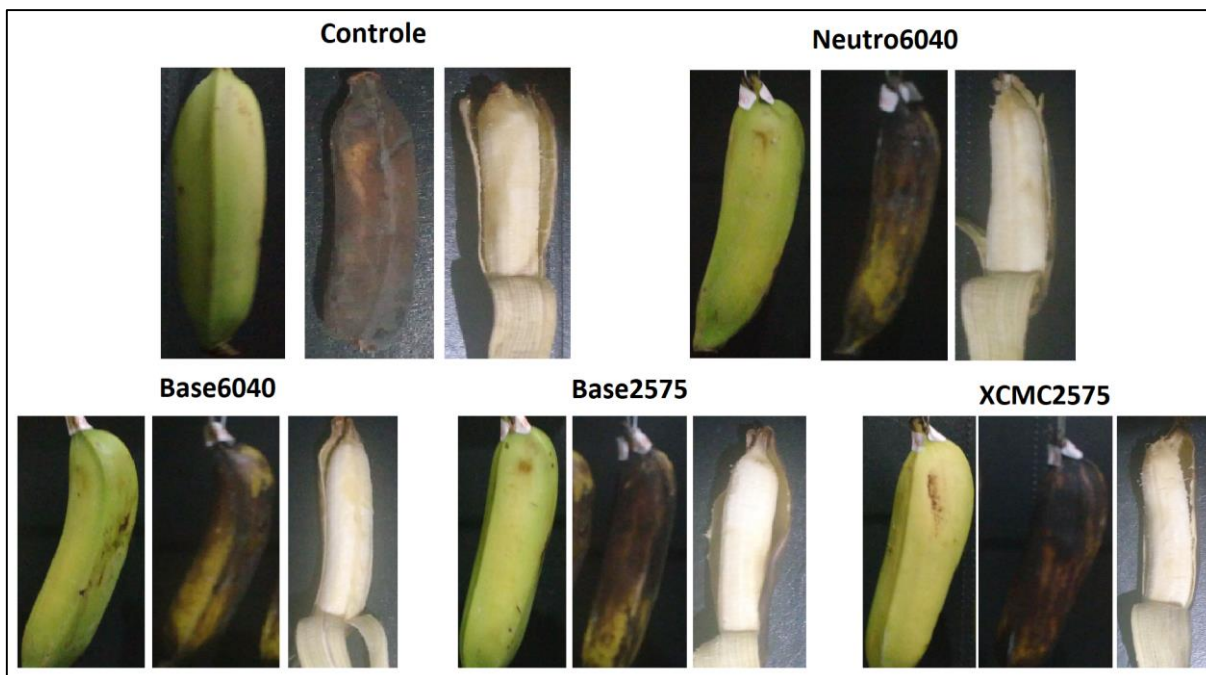


FIGURA 31: Teste de amadurecimento das bananas. Fotos obtidas no 1º dia e no 15º dia de análise

Fonte: Próprio autor

Pelo teste de amadurecimento das bananas, pôde-se perceber, através da coloração da casca, que o controle amadureceu mais rápido do que as bananas cobertas com as soluções dos filmes poliméricos. Comparando entre as soluções testadas, a fruta coberta com a solução XCMCbase2575 apresentou-se mais escura em relação às demais e a fruta coberta com a solução Base6040 foi a que, aparentemente, amadureceu menos, provavelmente porque o filme originado dessa solução foi um dos que apresentou o menor WVT e a menor taxa de intumescimento entre os filmes preparados em meio básico.

4.1.5 *Considerações Finais*

A fim de verificar a ação do pH na formação e nas características de blendas de alginato ou xantana e CMC, foram preparadas blendas desses polímeros em pH neutro e

básico. Foi possível notar que no meio básico, os polissacarídeos sofreram degradação originando um compósito *in situ*.

A formação desse compósito corroborou para o aumento da resistência térmica e da resistência à transmissão e permeação do vapor de água dos filmes poliméricos obtidos. Contudo, provavelmente, por causa da característica do precipitado formado, os filmes preparados em meio básico intumesceram mais do que o filme preparado em meio neutro, com exceção da amostra Base6040, indicando que a presença do precipitado com o alginato em maior proporção pode favorecer a redução da taxa de intumescimento dos filmes.

A partir da análise de toxicidade e de recobrimento de frutas, nenhum dos filmes testados foram considerados tóxicos pelo teste de germinação do quiabo. Além disso, os filmes formados foram capazes de retardar o processo de amadurecimento das bananas.

Assim, com base nos resultados obtidos foi possível indicar aplicações para os filmes formados, sendo que a amostra XCMCBase6040 foi a que melhor colaborou para a germinação do quiabo, indicando que seus resíduos podem ser nutrientes para a planta e também, e esse produto foi capaz de reter, a partir de uma análise qualitativa, mais água no solo por mais tempo. As amostras Base6040 e Base2575, a partir de observação direta, foram aparentemente mais eficazes no teste de recobrimento das frutas. E a amostra Neutro6040, devido às suas características de permeabilidade ao vapor, intumescimento, compactação da estrutura e forma de preparo foi a amostra selecionada para testes para aplicações em produtos biofarmacêuticos.

4.2 Análise das soluções e formação de filmes da blenda Neutro6040 e do compósito com adição de nanocristais de celulose

Os polímeros naturais são extensivamente aplicados na indústria (LIN *et al.*, 2011). Uma das características avaliadas é o comportamento reológico das soluções de biopolímeros. Fluidos do tipo não-newtoniano formados por polissacarídeos estão presentes nas indústrias alimentícias, têxteis, farmacêuticas e cosméticas, para contribuir na estabilidade e na viscosidade dos compostos (GÓMEZ-DÍAZ; NAVAZA, 2003). Além disso, para a formação de blendas poliméricas, para a secagem e modelagem a partir do processo *casting*, as soluções não podem ser nem muito líquidas e nem muito viscosas para serem colocadas sobre um molde e alinhadas (DE MORAES; RESZKA; LAURINDO, 2014).

Sabe-se que a formação de blendas poliméricas é vantajosa, já que os processos de transformação dos materiais pode ser flexibilizado e as soluções formadas podem originar produtos de diferentes formatos e propriedades mecânicas (YADAV; RHEE; PARK, 2014). Mas, para melhorar ou facilitar as interações entre as cadeias poliméricas e conferir novas propriedades, tais como aumento da resistência mecânica, magnetismo e propriedades elétricas e ópticas, aos biopolímeros, nanocristais de celulose estão sendo amplamente investigados. As principais vantagens da utilização desses nanomateriais são: o fácil processamento, a alta reatividade, além de eles serem oriundos de fontes renováveis (LIN *et al.*, 2011).

Assim, este estudo teve por objetivo avaliar, durante as etapas de preparo, o comportamento reológico das soluções Neutro6040 e Nano6040, classificando-o quanto a pseudoplasticidade e a presença de tixotropia. Além disso, foi avaliado o comportamento viscoelástico dessas soluções a partir da relação obtida pela tangente de δ . Uma vez caracterizado o comportamento dessas soluções, formou-se os filmes Neutro6040 e Nano6040 e estes foram avaliados quanto à resistência térmica, resistência ao ensaio de tração e resistência à absorção de líquidos através da taxa de intumescimento.

4.2.1 Materiais

Os materiais utilizados foram: soluções das amostras Neutro6040 e solução aquosa de nanocristais de celulose 1,6% m/v.

4.2.2 *Preparo das soluções*

4.2.2.1 *Preparo da solução de nanocristais de celulose*

Os nanocristais de celulose foram obtidos a partir da madeira de eucalipto seguindo duas etapas: obtenção da celulose branqueada e hidrólise com ácido sulfúrico, conforme as metodologias apresentadas por Costa e seus colaboradores (2015) e Cunha e seus colaboradores (2016).

Para o branqueamento da celulose, a madeira de eucalipto foi lavada em solução de hidróxido de sódio 2% m/v por 4 horas, à 80 °C. Em seguida, essa madeira passou por um processo de deslignização, no qual o sólido foi adicionado à uma solução de hipoclorito de sódio (1,7% m/v) e a um tampão ácido na proporção de 1:1, também à 80 °C por 6 horas. A hidrólise ácida, por sua vez, consistiu em retirar 10 g do sólido obtido (celulose branqueada) e adicioná-los à solução de ácido sulfúrico, cuja concentração era de 64% em massa. Essa mistura ficou sob agitação mecânica intensa e aquecimento a 55 °C por cerca de 25 minutos. A dispersão formada foi, então, lavada com água destilada e centrifugada três vezes, para a neutralização do sistema. Vale ressaltar que, para a última lavagem, foi utilizado o processo de diálise, até que a dispersão atingisse o pH 7. Essa dispersão foi, então, sonificada por 1 minuto, formando uma suspensão estável de nanocristais de celulose, cuja concentração foi de 1,6% m/v. O tamanho dos nanocristais obtidos foi analisado no equipamento Zetasizer nanoséries ZEN3600, da Malven Instruments, e o resultado foi uma distribuição de tamanhos centrada em 295,5nm.

4.2.2.2 *Preparo das soluções dos filmes poliméricos*

Foram preparadas soluções de alginato, CMC e das amostras neutro6040 e nano6040 conforme descrito na SEÇÃO 4.1.2. Para o compósito, a água foi substituída por uma solução contendo 0,8 g de nanocristais de celulose. A escolha dessa concentração foi baseada em Huq e colaboradores (2012) que encontraram a concentração ótima de 5% em massa para filmes de alginato e em Li e colaboradores (2016) que encontraram o maior módulo de elasticidade nos filmes de CMC contendo 10% em massa de nanocristais de celulose. Dessa maneira, a concentração escolhida foi o meio termo de ambos.

4.2.3 *Técnicas de caracterização dos filmes poliméricos*

Para as caracterizações físicas e químicas, foram realizados os testes do comportamento reológico das soluções, análise morfológica, ensaio de tração, análise térmica e análise da taxa de intumescimento dos filmes obtidos. Para avaliar a toxicidade dos materiais, foi realizado o teste de viabilidade celular AlamarBlue® teste.

4.2.3.1 *Análise reológica*

Os testes reológicos foram conduzidos no reômetro Anton Paar MCR302. Força normal de 0,12N, temperatura ambiente igual a 30 °C, utilizando placas paralelas de 25mm para os testes de tensão cisalhante. Uma vez escolhida a frequência para se obter a deformação adequada, fez-se os testes oscilatórios para determinar os módulos de perda e armazenamento de energia (G' e G''). Os testes foram conduzidos no laboratório do CTNano.

4.2.3.2 *Análise Morfológica por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)*

A análise morfológica foi realizada no microscópio eletrônico de varredura (MEV) marca JEOL, modelo JSM – 6360LV. Os discos foram partidos ao meio usando nitrogênio líquido e metalizados com 0,5nm de espessura de carbono. O preparo e os testes foram realizados no Centro de Microscopia da Universidade Federal de Minas Gerais (CM-UFMG).

4.2.3.3 *Ensaio mecânicos, análise térmica e teste de intumescimento*

O ensaio de tração foi conduzido conforme descrito na seção 4.1.3 deste trabalho com algumas alterações. Para a fixação dos corpos de prova na garra, foram usados 3 voltas de fita adesiva e um pedaço de lixa em cada lado do material, na parte superior e inferior. O teste foi conduzido a uma velocidade de 20mm/min. Para as análise térmicas e o para o teste de intumescimento a metodologia usada foi a descrita na seção 4.1.3 deste trabalho.

4.2.3.4 *Análise de viabilidade celular (AlamarBlue® teste)*

Os testes de viabilidade celular foram realizados baseando-se no Protocolo AlamarBlue® (THERMO FISHER SCIENTIFIC, 2019). Para todos os experimentos, as células do tipo osteoblastos e mesenquimais foram cultivadas a 37 °C em atmosfera umidificada de CO₂ a 5%, em meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino. Cerca de 5×10^3 células/poço foram plaqueadas em uma placa de 96 poços por 24 h. Posteriormente, 0,1 mg do material a ser testado foi colocado em cada poço e incubado por 24 horas. Em seguida, 10% em volume do reagente AlamarBlue® foi adicionado em cada poço e procedeu-se para a incubação por mais 4h. Os testes de viabilidade das células foram realizados em triplicata de acordo com o descrito na plataforma ISO (ISO/EN10993-5, 2009). As células na ausência de qualquer amostra foram nomeadas de controle positivo (CT+), enquanto as células tratadas com KCl 3M foram chamadas de controle negativo (CT-). Após o tempo total de incubação, a fluorescência resultante foi lida em um leitor de flash Varioskan usando excitação de 540 nm e emissão de 570 nm (THERMO FISHER SCIENTIFIC, 2019). Todos os testes foram realizados no Instituto de Ciências Biológicas (ICB – UFMG).

4.2.3.5 *Análise estatística*

As análises estatísticas dos resultados obtidos foram feitas no software GRAPHPad Prism® (comumente conhecido por Prisma), versão 5.0. Com ele foi possível analisar a média e o desvio padrão da amostra e através do teste de Tukey foi possível fazer a comparação por pares entre o comportamento médio dos filmes obtidos.

4.2.4 Resultados e discussões

A Figura 32 apresenta os resultados da análise das soluções de alginato e CMC preparadas à temperatura ambiente e das soluções dos filmes Neutro6040 e Nano6040 nas três primeiras etapas de preparo de cada solução (temperatura ambiente, temperatura de 45°C e a temperatura de 97°C).

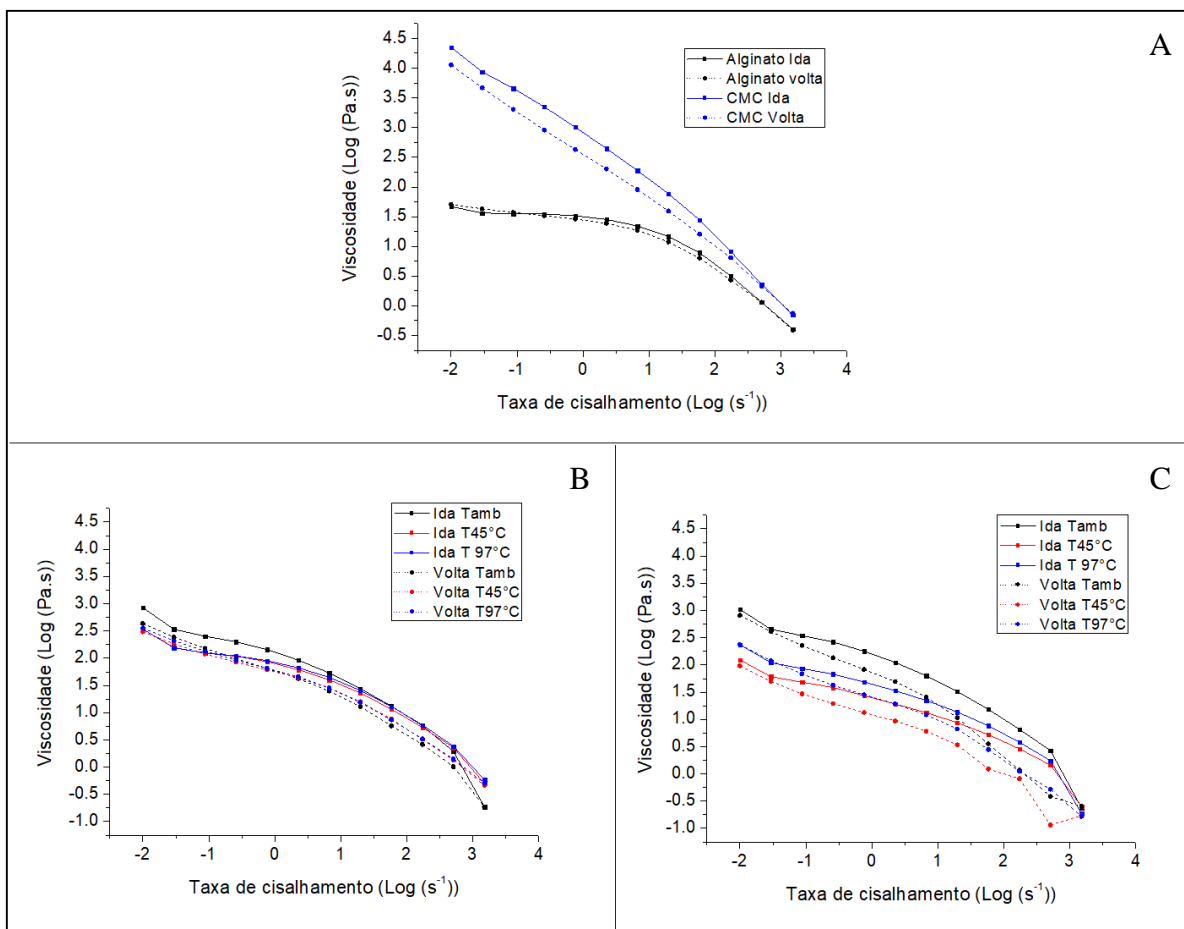


FIGURA 32: Viscosidade x taxa de cisalhamento em função logarítmica das: A: soluções de reagentes em temperatura ambiente e B: da blenda e C: do compósito nas diferentes etapas do preparo. Ida (linha cheia) representa o aumento gradual da taxa cisalhante e a volta (linha pontilhada) a redução gradual dessa taxa

A partir desta figura, pode-se perceber que as soluções analisadas apresentaram um comportamento pseudoplástico, ao serem submetidas a uma pressão e apresentaram um comportamento tixotrópico, ao se retirar a pressão. Esse tipo de comportamento é bastante requerido pela indústria, pois garante a estabilidade da solução após a agitação do material, ajudando este a manter a estrutura adquirida por mais tempo (MA *et al.*, 2014). Notou-se também que as amostras das soluções Neutro6040 nas diferentes temperaturas de preparo tiveram a viscosidade em função da taxa de cisalhamento mais próximas do que as amostras contendo os nanocristais de celulose, mostrando que a presença dos nanomateriais impactou no efeito da temperatura de preparo sobre a viscosidade em função da taxa de cisalhamento do material.

A análise do comportamento linear viscoelástico (LVE) está apresentado na Figura 33.

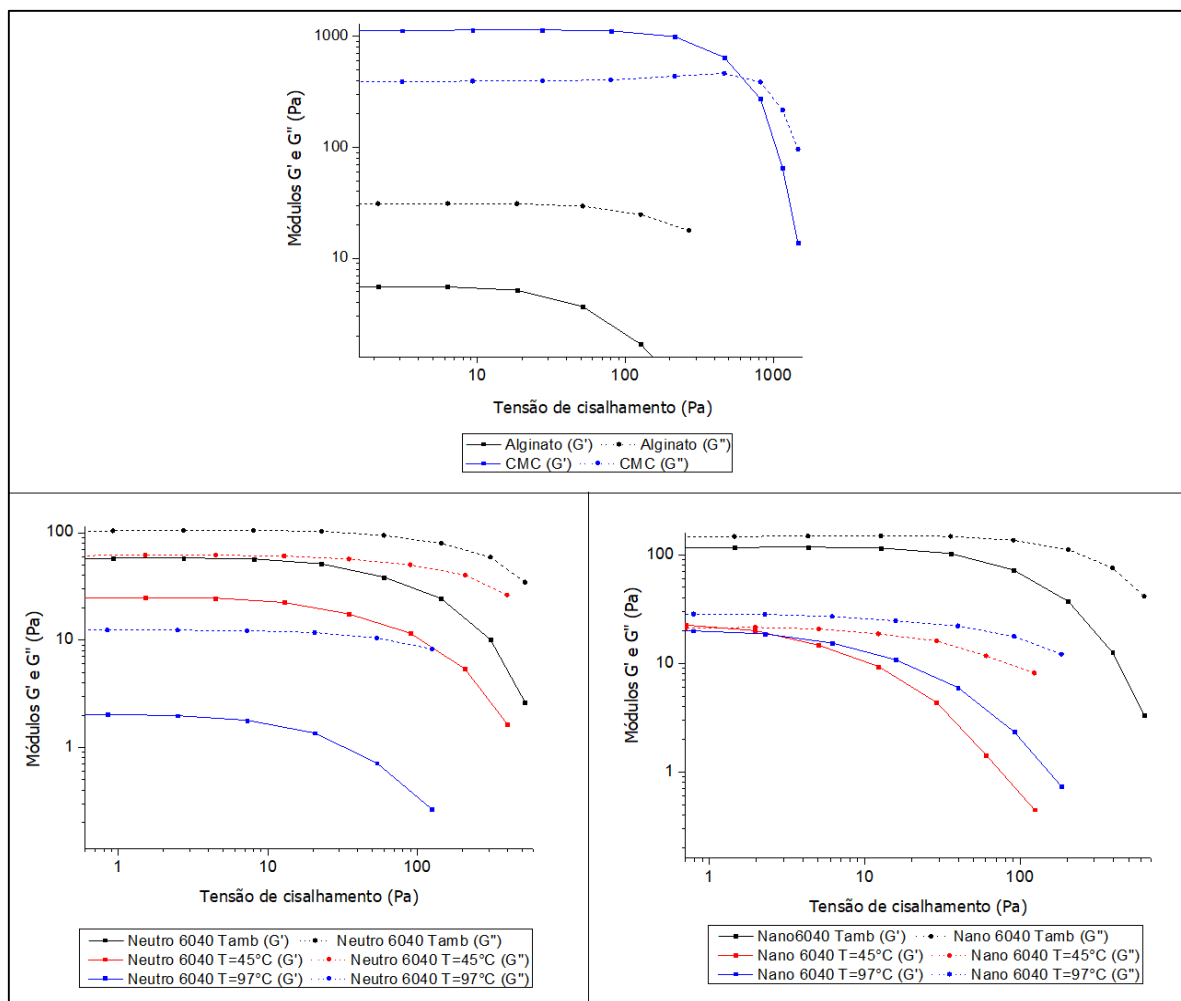


FIGURA 33: Análise LVE das soluções de reagentes e das soluções das blends nas diferentes temperaturas durante o preparo. A linha cheia indica o módulo de armazenamento (G') e a linha pontilhada o módulo de perda (G'')

Este resultado foi realizado a fim de determinar o regime viscoelástico linear para as soluções poliméricas. Contudo, foi possível perceber que a diferença entre os módulos de armazenamento e perda de energia em função da tensão de cisalhamento é maior para a amostra Neutro6040 do que para a amostra Nano6040. A partir desse resultado, selecionou-se a tensão de cisalhamento igual a 1 Pa e com isso foi possível realizar os testes oscilatórios.

A Figura 34 exibe os resultados da tangente de delta (relação entre os módulos de perda e armazenamento de energia) e da viscosidade complexa (relação entre as viscosidades envolvendo esses módulos) em função da frequência de oscilação aplicada sobre as soluções.

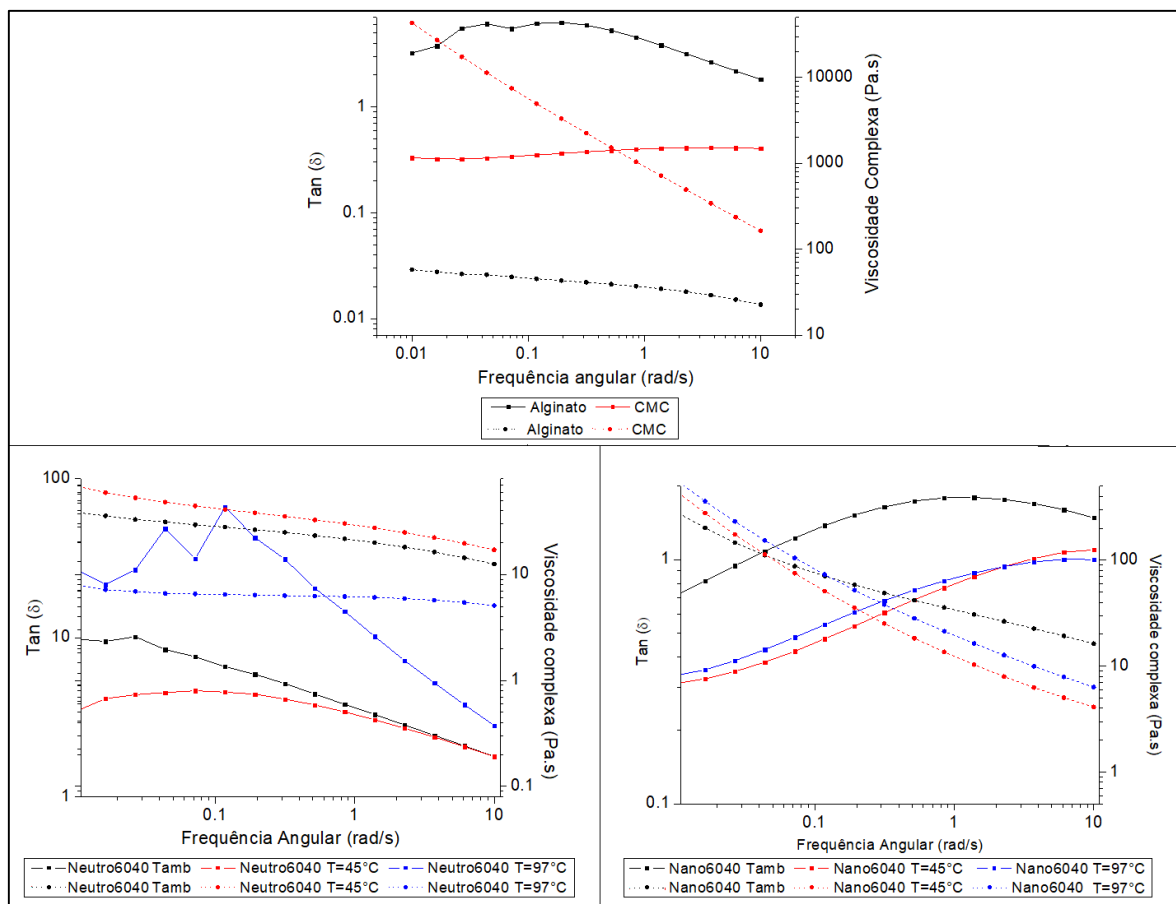


FIGURA 34: Análise do modo oscilatório. Tangente de delta (indicada pela linha cheia) e viscosidade complexa (indicada pela linha pontilhada) das soluções de reagentes e das soluções das blendas e do compósito nas diferentes temperaturas durante o preparo

Notou-se, a partir da Figura 34, que as amostras Neutro6040 e Nano6040 tiveram comportamentos opostos para a análise da tangente de delta em função da frequência angular. Além disso, a viscosidade complexa – que, segundo Ma e colaboradores (2014), é, normalmente, decrescente em função da frequência angular – decresceu mais para a solução contendo nanocristais de celulose. Isso indica que, mais uma vez, a presença dos nanocristais de celulose impactou na relação entre os módulos de armazenamento e perda de energia da blenda polimérica, mudando o seu comportamento.

Após acompanhar o comportamento das soluções Neutro6040 e Nano6040, os filmes dessas soluções foram avaliados quanto a resistência térmica, às suas características morfológicas, à resistência mecânica – através do ensaio de tração, e através da análise da taxa de absorção da solução tampão PBS.

A Figura 35 exhibe os resultados de análise térmica, TGA e DSC, para as amostras neutro6040 e nano6040.

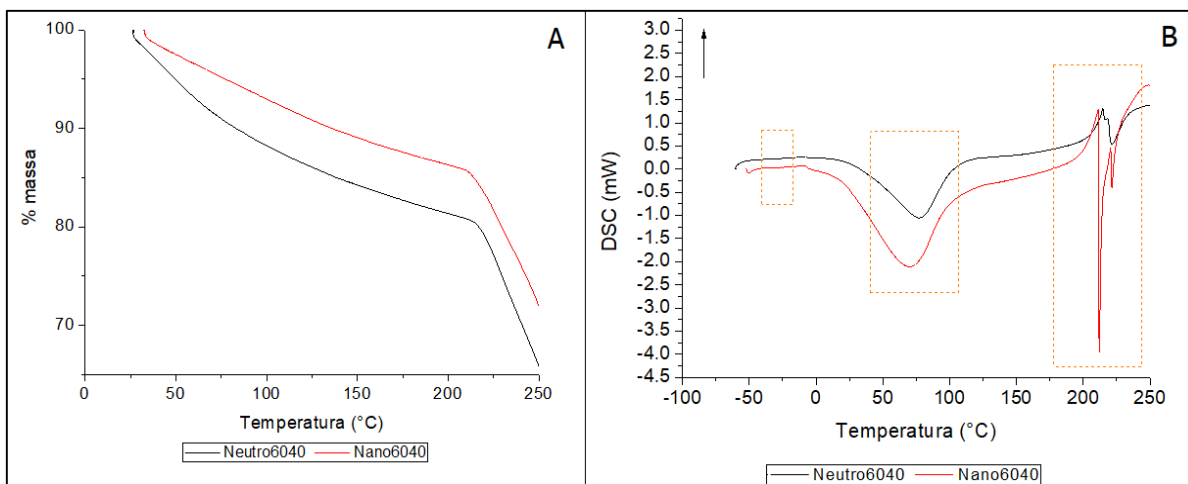


FIGURA 35: Análise térmica. 1- TGA das amostras sólidas de Neutro6040 e nano6040; 2- DSC das mesmas amostras

Através dos resultados obtidos pela análise térmica a partir das curvas de TGA, foi possível perceber que a perda de massa da amostra contendo nanocristais de celulose foi menor. Com isso, assim como visto pelo comportamento reológico das soluções, pode-se supor que, para a quantidade de nanocristais utilizadas, esses materiais poderiam estar interagindo com a blenda e assim aumentando a resistência térmica do filme. Pelas curvas de DSC, verificou-se 3 regiões de transição térmica: a primeira correspondendo a temperatura de transição vítrea, todas negativas – Neutro6040, T_g em torno de -8°C , e Nano6040, T_g em torno de -9°C ; a segunda, a partir dos 25°C até 120°C , correspondendo à saída de água do material e ao rompimento de interações mais fracas entre as cadeias poliméricas; e a terceira relativa à degradação da cadeia, que ocorreu a partir dos 200°C . Observou-se que foi necessário mais energia para a degradação da amostra Nano6040, colaborando para a hipótese de que os nanocristais influenciaram na resistência do filme obtido.

O aspecto e a morfologia dos filmes Neutro6040 e Nano6040 estão apresentados na Figura 36.

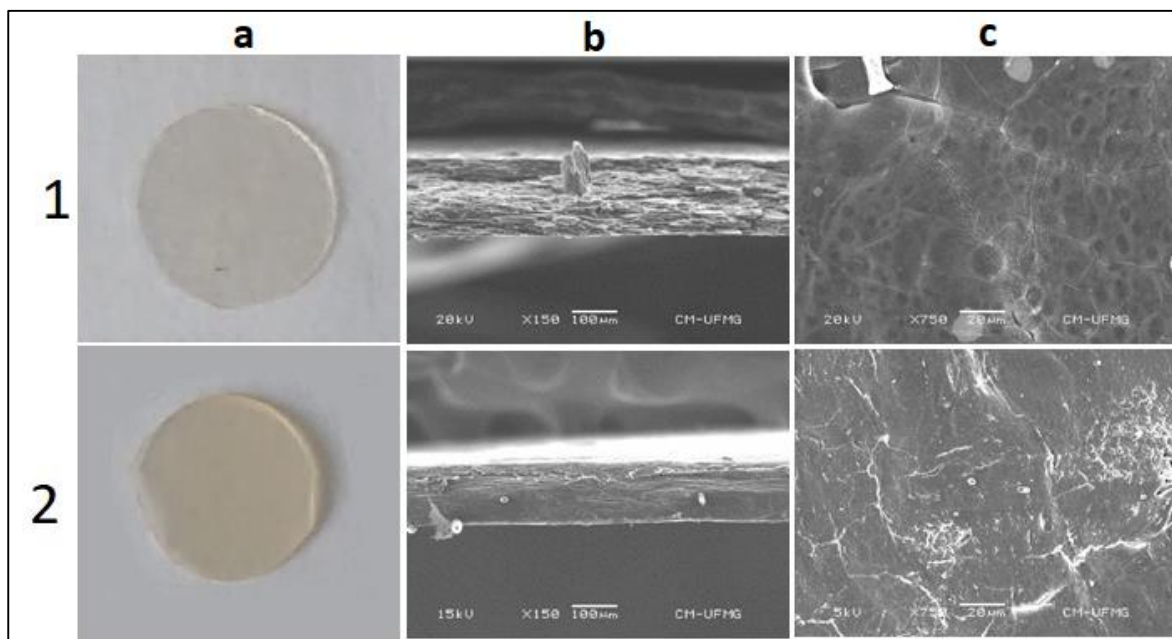


FIGURA 36: Imagem por MEV das amostras sólidas 1 – Neutro6040 e 2 – Nano6040, sendo (a) foto das amostras, (b) o corte transversal; e (c) a superfície das amostras

Em relação ao aspecto da blenda Neutro6040 e do compósito Nano6040, verificou-se que a blenda é mais transparente, enquanto o compósito tem um aspecto mais amarelado, mas ambas apresentaram uma superfície lisa e formaram filmes finos, com espessura média de 0,20mm. Através da análise morfológica, foi possível notar a presença de alguns poros sobre a superfície da blenda, entretanto pela análise da região transversal, não foram observados, na faixa de aumento analisada, essas falhas no interior da estrutura, o que indica que esses poros não apresentaram muita profundidade. O compósito, por sua vez, apresentou-se mais denso e não foram observadas a mesma quantidade de poros sobre a superfície do material. Dessa forma, os nanocristais atuaram como *fillers* (preenchedores) aumentando a sua compactação, o que pode influenciar na resistência desse material.

Após a verificação da morfologia dos filmes, foi verificada a resistência mecânica dos materiais a partir do ensaio de tração e o resultado está apresentado na Figura 37.

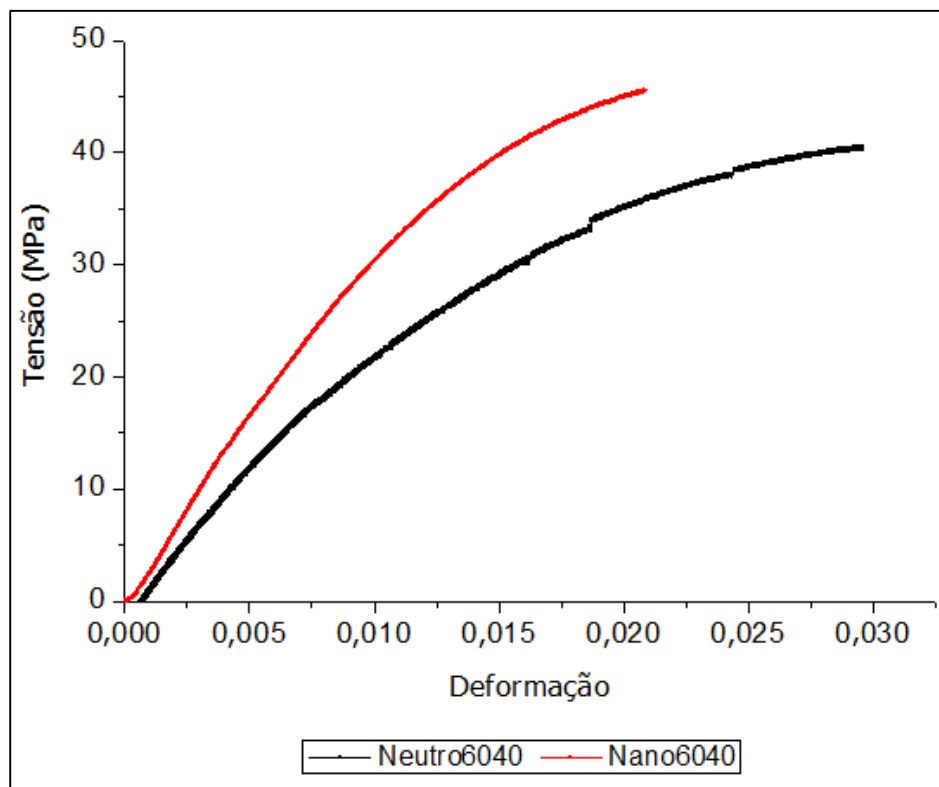


FIGURA 37: Teste de tração dos filmes Neutro6040 (preto) e Nano6040(vermelho)

Pelo ensaio de tração, notou-se que o filme Nano6040 apresentou maior resistência à deformação elástica quando comparado à amostra Neutro6040, indicando que este material é mais rígido do que a blenda. Os dados de módulo de elasticidade e limite de resistência à tração estão compilados na Tabela 8, os demais dados do ensaio de tração e a análise estatística obtidas pelo software Prisma 5.0® para esses filmes estão apresentados no APÊNDICE 7.7 deste trabalho.

TABELA 8:

Dados do módulo de elasticidade, limite de resistência à tração das amostras Neutro6040 e Nano6040

	E (GPa)	LRT (MPa)
Neutro6040	$2,865 \pm 0,009$	40 ± 5
Nano6040	$3,644 \pm 0,006$	46 ± 8

Fonte: Próprio autor

Ao se comparar os resultados obtidos pelo ensaio de tração com os resultado obtidos por Huq e colaboradores (2012) para filmes de alginato contendo 8% de nanocristais de

celulose, observou-se que a blenda polimérica Neutro6040 apresentou quase o mesmo módulo de elasticidade do compósito de alginato e o compósito Nano6040 apresentou um módulo de elasticidade consideravelmente maior. Este resultado confirma a hipótese de que a formação de blendas pode auxiliar no aumento da resistência mecânica do material e que a adição de nanocristais de celulose na concentração adequada pode favorecer ainda mais este aumento.

Para averiguar a resistência dos filmes ao meio aquoso, foi realizado o teste de intumescimento e o seu resultado está apresentado na Figura 38. Os dados que formaram as curvas estão apresentados no APÊNDICE 7.8 deste trabalho.

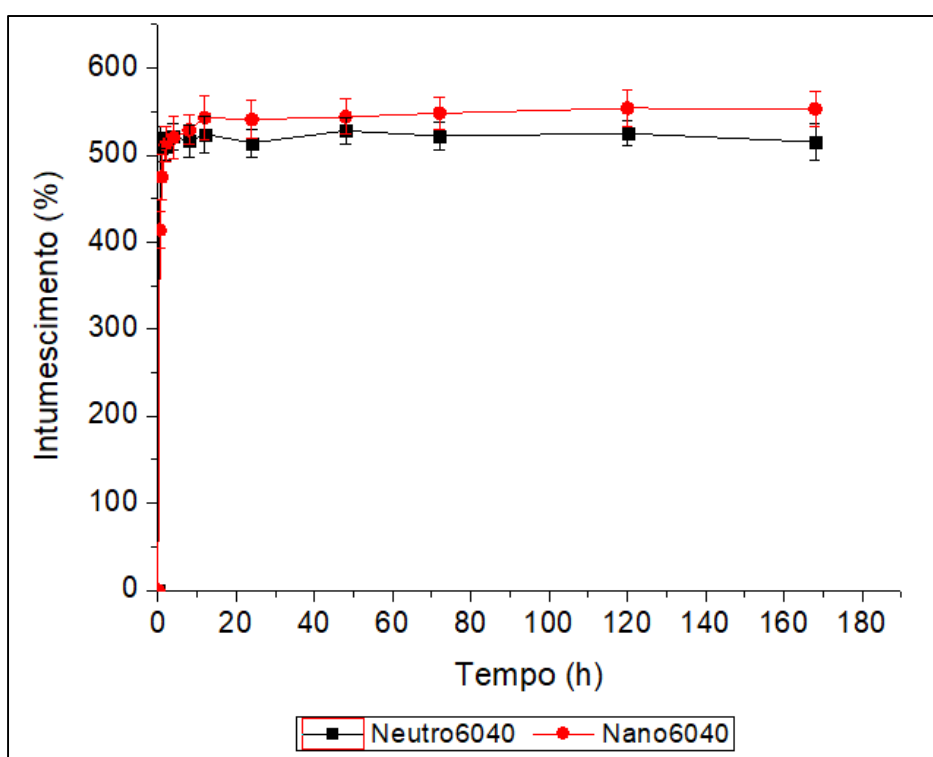


FIGURA 38: Teste de intumescimento das amostras de filmes Nano6040 (em vermelho) e Neutro6040 (em preto)

A partir do teste de intumescimento, foi possível perceber que, embora a concentração de 8% em massa para nanocristais tenha impactado no aumento da resistência à tração da blenda de alginato e CMC, a atuação deles não foi semelhante ao relatado por Azeredo e colaboradores (2017) no tocante à possível redução da absorção de fluidos. Isso pode ter acontecido porque alguns nanomateriais podem ter se aglomerado na superfície e dentro da estrutura, e isso deixou os grupos químicos das blendas e dos nanocristais livres para interagir com o meio aquoso.

O teste de viabilidade celular da blenda e do compósito com nanocristais de celulose foi realizado com o intuito de aplicar esse material em sistemas biológicos. O resultado está apresentado na Figura 39.

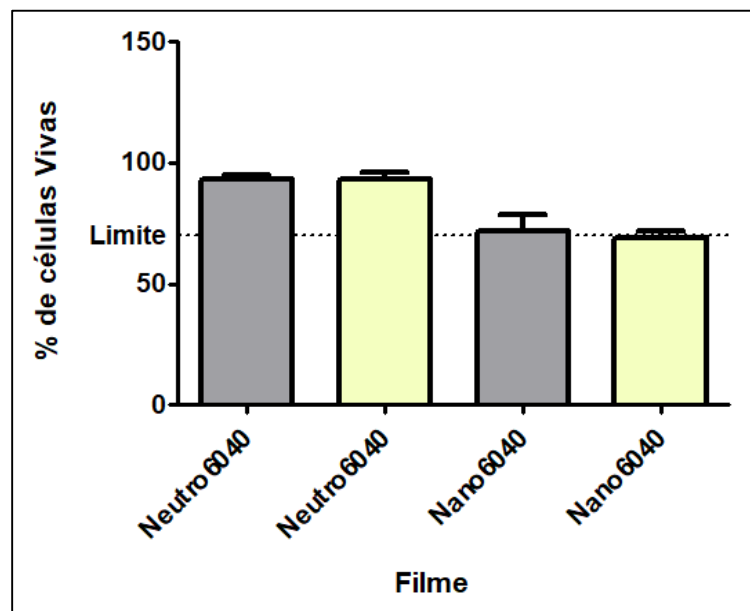


FIGURA 39: Teste de viabilidade celular dos filmes Neutro6040 e Nano6040 em células de camundongos. Gráficos em cinza foram os resultados obtidos para as células mesenquimais e gráficos em amarelo foram os resultados obtidos para células de osteoblastos

A partir desse resultado, foi possível constatar que, embora a presença de nanocristais no meio tenha induzindo a redução de células no local, essa redução foi menor que 30%. Essa pequena toxicidade pode ter ocorrido por causa da presença de lignina, alguma contaminação durante o teste, aglomeração de nanoestruturas nas células. Torres e colaboradores (2019) demonstraram, em seu trabalho, diversos casos em que os nanocristais não apresentaram toxicidade e quando estes apresentavam alguma toxicidade, como foi o caso deste trabalho, foram variáveis externas que implicaram em tal toxicidade. Dessa forma, a toxicidade aqui apresentada pelos nanocristais de celulose poderia não estar relacionada à presença desses materiais. Os dados obtidos para este teste estão apresentados no APÊNDICE 7.9.

4.2.5 Considerações finais

Filmes poliméricos são bastante úteis no cotidiano, seja na forma de embalagens ou curativos, *scaffolds* para células, dentre outras aplicações. Contudo controlar a forma de

preparo desses materiais é de suma importância, não apenas para garantir a mistura dos componentes, mas também para projetar as condições ideais de preparo, otimizar o tempo de fabricação do mesmo, e melhorar ou adaptar as propriedades requeridas em um material segundo o seu uso.

A partir dos resultados obtidos pelo teste de reologia das blendas poliméricas, foi visto que ambas as soluções Neutro6040 e Nano6040 apresentaram um comportamento pseudoplástico e tixotrópico, comportamento este necessário para aplicação dessas soluções em manufatura aditiva. Os testes oscilatórios indicaram um comportamento oposto entre as amostras Neutro6040, cuja tangente δ foi superior a 1 e decresceu com o aumento da frequência, e a amostra Nano6040, cuja tangente δ foi menor que 1 e aumentou com o aumento da frequência, mostrando que a presença de nanocristais de celulose é capaz de mudar o comportamento oscilatório das soluções poliméricas. Os ensaios de tração confirmaram que o compósito contendo os nanocristais é mais resistente. Entretanto, esse efeito não reduziu a absorção de fluidos do meio, o que pode indicar que os nanocristais também podem estar aglomerados na amostra permitindo que as cadeias dos polímeros interajam com solvente aquosos presente no meio. Os testes de viabilidade celular mostraram uma ligeira toxicidade dos nanocristais, mas, apesar disso, esse efeito estava dentro dos limites aceitáveis.

Portanto, os filmes preparados são bons candidatos para aplicação em sistemas biofarmacêuticos desde que controlada a entrada excessiva de solvente. Por isso, deve-se avaliar métodos de reticulação e proteção dos filmes com a intenção de reduzir a quantidade de líquido absorvido e assim aumentar a resistência do material em ambientes aquosos, como os fluidos corporais.

4.3 O efeito da reticulação nas propriedades da blenda Neutro6040 e do compósito Nano6040

Como visto, a formação de blendas e compósitos são processos importantes para o desenvolvimento de novos materiais, pois assim é possível obter materiais com propriedades bastante diferentes dos originais (CALLISTER; RETHWISCH, 2016). Para favorecer as propriedades mecânicas, a redução da taxa de intumescimento e com a intenção de se evitar a separação dos polissacarídeos durante o processo de secagem, agentes reticulantes e outros aditivos são misturados à solução polimérica (HASANAH *et al.*, 2015).

Neste contexto, este trabalho teve por objetivo investigar o efeito da reticulação dos filmes Neutro6040 e Nano6040, para fins de aplicação desses produtos em sistemas biológicos, e com isso, então, produzir novos materiais que absorvam lentamente a umidade, sejam capazes de liberar substâncias ativas no meio em que forem inseridos e sejam de baixo custo para a produção.

4.3.1 Materiais

Os materiais utilizados foram: filmes Neutro 6040 e Nano6040; Epicloridrina pura, adquiridos do laboratório Labsynth LTDA (Diadema, São Paulo – Brasil); Cloreto de cálcio dihidratado P.A., Cloreto de Ferro (III) anidro e Hidróxido de sódio, adquiridos da empresa VETEC química fina (Duque de Caxias, Rio de Janeiro – Brasil); Peróxido de hidrogênio 35% P.A. e Ureia P.A., adquiridas da empresa NEON Comercial (Suzano, São Paulo – Brasil); e o óleo de linhaça comprada em um supermercado popular.

4.3.2 Preparo

Para o preparo das amostras reticuladas foram selecionadas três formas: reticulação física, envolvendo os íons de cálcio e ferro; reticulação física e uma camada lipídica, no qual foi utilizado o óleo de linhaça como agente hidrofóbico; e a reticulação física e química usando íons de cálcio e ferro e a epicloridrina. Em todos os casos, deu-se preferência para a reticulação iônica com o intuito de evitar o uso da quantidade excessiva de reticulantes químicos que possam gerar resíduos tóxicos. A Figura 40 exemplifica o preparo desses materiais. O

APÊNDICE 7.10 exhibe os dados dos testes preliminares realizados para a escolha dos reticulantes.

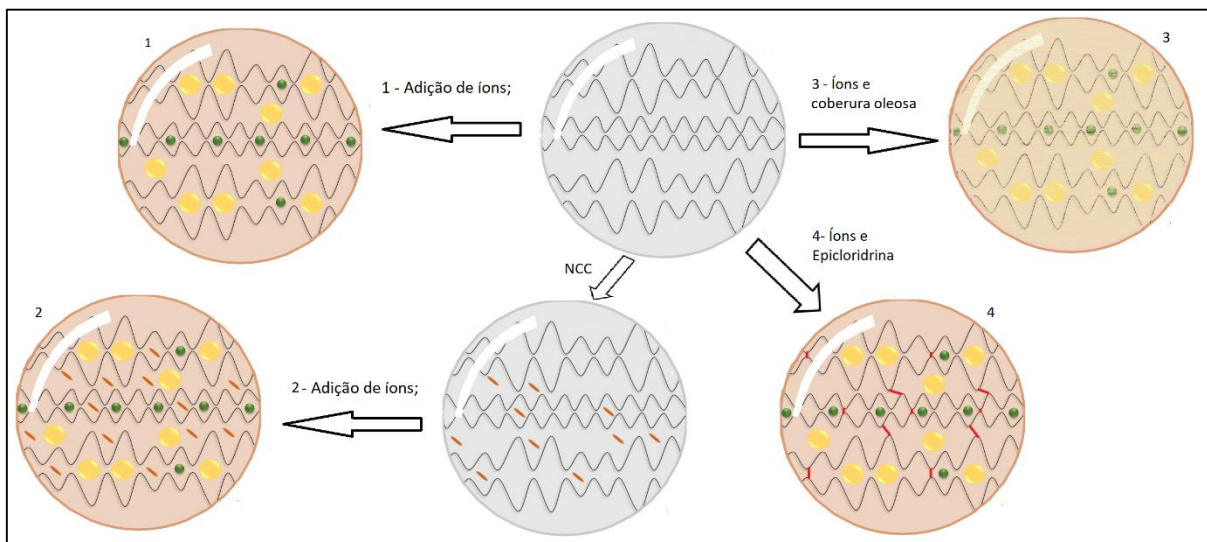


FIGURA 40: Preparo das amostras reticuladas. Círculo amarelo representa o íon de cálcio, o círculo verde representa o íon de ferro, os bastões marrons representam os nanocristais de celulose e as linhas vermelhas, ligações cruzadas de epícloridrina. A figura não representa fielmente os tamanhos reais dos itens em questão

Fonte: Próprio autor

4.3.2.1 Reticulação física usando íons cálcio e ferro (Amostras nomeadas de CAFE e NanoCAFE)

A utilização dos íons cálcio e ferro para a reticulação do alginato é extensamente relatada na literatura, contudo não foram observadas muitas publicações com a combinação dos dois íons na mesma amostra. Baseando-se nisso, os filmes obtidos foram cortados em discos de 0,5 cm de diâmetro e, 50 discos de Neutro6040 e 50 discos de Nano6040, foram colocados em uma solução de cloreto de cálcio 2% w/v cálcio por 2h, sob agitação lenta e em seguida por 1h na solução de cloreto de ferro III 2% w/v ferro, também sob agitação lenta. Após isso, as amostras foram lavadas com, aproximadamente, 200mL de água destiladas e foram secas a vácuo. Em seguida, as amostras foram encaminhadas para caracterização.

4.3.2.2 Adição da cobertura oleosa (Amostras nomeadas de CAFEOLEO)

Para a preparação da cobertura oleosa, foi utilizada a reação semelhante à formação do óleo epoxidado a partir do ácido peracético, conforme descrito por Milchert e Smagowicz,

(2008) e Zhao e colaboradores (2008). Dessa forma, 25mL de ácido acético glacial e 5 gotas de ácido sulfúrico foram misturados e o sistema foi mantido sob agitação magnética constante. Sobre essa solução, foram adicionados lentamente 25mL de peróxido de hidrogênio. Em outro béquer, 25mL de óleo de linhaça foram aquecidos à 40 °C e sobre ele foram colocadas 2 gotas de ácido sulfúrico. Imediatamente após a adição do ácido sulfúrico foi gotejada lentamente a solução ácida preparada. O sistema formado ficou sob agitação magnética constante por 30min à 40 °C. Em seguida, esse sistema foi colocado em um funil de separação até a obtenção das fases oleosa e aquosa.

Após isso, 50 discos previamente preparados com a solução de cálcio e de ferro foram colocados sobre 10mL da fase oleosa e imediatamente sobre esse sistema foram adicionadas 2 gotas de PBr_3 , o objetivo é favorecer a reação entre alguns grupos carboxilatos e hidroxilas livres das moléculas do polímero com a dupla ligação ou hidroxilas presente no óleo de modo a formar a camada lipídica sobre a superfície. O sistema ficou sob agitação constante, à temperatura de 50°C, por 40min. Após isso, as amostras foram lavadas com 250mL de água destilada, filtradas à vácuo e encaminhadas para análise.

4.3.2.3 *Reticulação química (Amostras nomeadas de EPICAFE)*

Baseando-se em Hasanah e colaboradores (2015) e Shen e colaboradores (2016) foram preparadas uma solução de ureia/NaOH, em que 1g de ureia foi dissolvida em 100mL de água destilada e em seguida adicionou-se à solução 1mL de solução de NaOH 0,1M. Essa mistura foi reservada para uso posterior. Em outro béquer, 10mL de epiclorigrina foram misturadas com 10mL de solução de cloreto de cálcio (2% w/v Ca) e aquecidas à 50°C, sob agitação constante. 1mL de solução ureia/NaOH foi misturado ao sistema (O pH da solução obtida estava entre 8 e 9). Em seguida, 50 discos da amostra Neutro6040 foram adicionados à mistura. O sistema ficou sob aquecimento e agitação por 1,5h. Depois disso, as amostras foram lavadas com 200mL de água destilada e filtradas à vácuo e colocadas em uma solução de cloreto de ferro (2% w/v Fe) por 30 minutos sob agitação constante à temperatura ambiente. As amostras foram, então, lavadas com 200mL de água destilada e filtradas à vácuo. O mesmo procedimento foi realizado com os discos de Nano6040. Depois de prontas, as amostras foram encaminhadas para a caracterização.

4.3.3 Técnicas de caracterização

As análises físico-químicas e morfológicas utilizadas foram a espectroscopia na região do infravermelho, difração de Raios X, análises térmicas (TGA e DSC), testes de intumescimento, e a caracterização por microscopia eletrônica de varredura. Os equipamentos estão descritos na seção 4.1.3 deste trabalho. O teste de viabilidade celular dos materiais também foi realizado conforme protocolo AlamarBlue® teste, apresentado na seção 4.2 deste trabalho. As demais técnicas utilizadas foram a degradação hidrolítica, biocompatibilidade, incorporação do fármaco e a liberação controlada no meio fisiológico simulado, solução tampão PBS.

4.3.3.1 *Teste de degradação hidrolítica (biodegradação)*

O teste de biodegradação consistiu em analisar o efeito da solução fisiológica sobre os discos quando submetidos à agitação, simulando *in vitro* o pH fisiológico. Assim, para a condução do teste, baseou-se em Han e colaboradores (2017) com algumas modificações. Para um $n = 3$, cada disco foi colocado em um eppendorf e cobertos com 2 mL de solução tampão PBS. Estes foram colocados em tubos *falcon* e levados à agitação usando um *shaker* com velocidade de 30 rpm. Os tempos escolhidos para análise foram: 0 dias, 3 dias, 7 dias, 14 dias e 21 dias. Para cada tempo, uma amostra era retirada e seca com papel filtro e colocada no dessecador, as demais permaneciam sob agitação. A solução tampão era trocada a cada semana para evitar a saturação do sistema. Após a secagem das amostras (aproximadamente 1 mês) elas foram pesadas e avaliadas conforme a equação 3.10. Todos os testes foram realizados na Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (FAFAR – UFMG).

4.3.3.2 *Teste de Biocompatibilidade por CAM e viabilidade celular*

Para a avaliação da biocompatibilidade dos sistemas sem o medicamento, o procedimento denominado de teste por membrana corioalantônica (*chorioallantoic membrane test* – CAM) foi conduzido conforme descrito por Valdes e colaboradores (2002), com algumas modificações. Grupos ovos fertilizados ($n = 5$ por grupo) foram colocados em uma incubadora e mantidos a 37 °C e 60% de umidade durante 4 dias. Após esse tempo, os

ovos foram limpos com álcool 70% e foi aberta uma pequena janela de aproximadamente 1,5 cm² na superfície do ovo, providenciando o acesso à membrana corialantônica. O procedimento foi realizado cuidadosamente, para se evitar quaisquer danos ao embrião. Após isso a janela aberta foi selada com plástico transparente e os ovos foram recolocados na incubadora. Três dias depois, as amostras preparadas foram alocadas dentro do ovo, sobre a superfície da CAM, a partir da janela aberta. E, após 24h de incubação, foram avaliados os efeitos dos materiais nessa membrana e para o embrião. Todos esses testes foram conduzidos por profissionais do Instituto de ciências biológicas (ICB) e da Faculdade de Farmácia (FAFAR) da UFMG.

4.3.3.3 Incorporação do fármaco Prednisona

Com o intuito de simular a quantidade de prednisona em comprimidos e a partir da dosagem para um adulto descrita na bula do medicamento, foi preparado uma solução Neutro6040, e sobre 12 mL dessa solução foram adicionados 200mg de prednisona. É importante ressaltar que para evitar que as bolhas de ar permaneçam na solução e garantir que o fármaco esteja disperso no meio, é necessário que a solução esteja ainda aquecida, temperatura entre 50°C e 60°C. A solução resultante foi colocada em uma placa de petri de diâmetro de 5,1 cm e seca na estufa a 35°C. Após isso, a amostra resultante foi cortada em discos de 0,5 cm de diâmetro e os discos foram reticulados. O mesmo procedimento foi realizado para a solução contendo os nanocristais de celulose. A concentração teórica de medicamento em cada disco foi de 1,8 mg por disco.

Após o fármaco ser incorporado na matriz polimérica, ao ser reticulado, uma certa quantidade de fármaco pode ser perdida, sendo necessário medir a quantidade total de fármaco presente na amostra. Assim, para um n = 3, as amostras foram dissolvidas em tampão PBS, centrifugadas e a solução resultante foi lida em um espectrofotômetro UV-VIS no comprimento de onda de λ_{\max} 244 m (LEONARDI *et al.*, 2007). A eficiência de encapsulamento foi avaliada segundo a Equação 4.3.

$$\% \text{ encapsulada} = \frac{M_{\text{total de fármaco na matriz}}}{M_{\text{teoria de fármaco}}} \quad \text{Equação (4.3)}$$

4.3.3.4 *Teste de liberação controlada de fármacos*

A fim de avaliar o perfil de liberação controlada do fármaco pelas matrizes poliméricas, um disco de cada material foi colocado em 10mL de solução tampão sob agitação de 30 rpm. A cada intervalo de tempo (0,5h, 1h, 2h, 4h, 8h, 24h, 48h, 72h e 168h), 300 μ L da solução eram retirados do sistema para avaliação do conteúdo de fármaco. Essa mesma quantidade era repostada na forma de solução tampão para evitar a perturbação do sistema de análise. A quantidade de fármaco presente nas alíquotas retiradas foi determinada a partir da leitura em λ_{\max} 244 m, utilizando o espectrofotômetro UV-Vis. Todos os experimentos foram feitos em triplicata e o perfil cinético de liberação foi avaliado segundo os modelos: Zero ordem, primeira ordem, Higuchi e Peppas (COSTA; LOBO, 2001; DASH *et al.*, 2010).

4.3.4 *Resultados e discussões*

4.3.4.1 *Caracterizações físico-químicas*

A Figura 41 exhibe os resultados obtidos para as amostras reticuladas a partir do espectro na região do infravermelho.

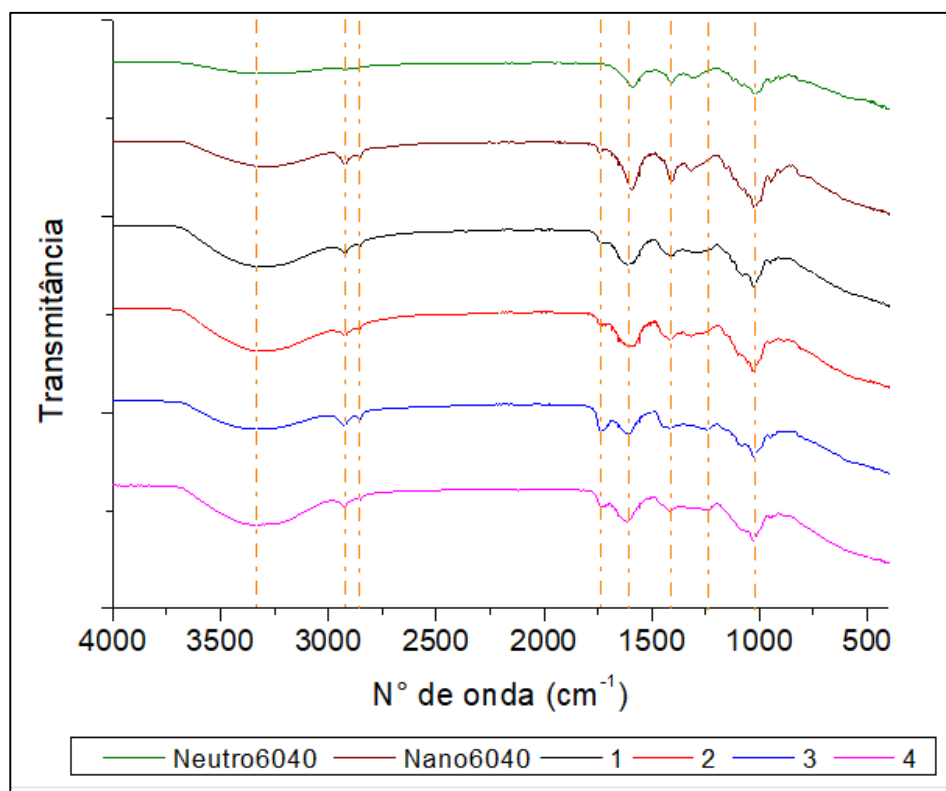


FIGURA 41: Espectrograma na região do Infravermelho das amostras dos filmes Neutro6040; Nano6040; 1- CAFE; 2- NANOCAFE; 3- CAFEOLEO; 4- EPICAFE

Pela análise por espectroscopia na região do infravermelho, foi possível notar o aparecimento da banda em 1740 cm^{-1} para todas as amostras, exceto para a Neutro6040. Essa banda corresponde à presença de grupos químicos retiradores de elétrons, o que indica uma possível interação por ligação de hidrogênio entre as cadeias poliméricas ou a presença de ligações ésteres como é o da amostra coberta com óleo. As demais bandas, sendo elas, 3275 cm^{-1} , 2933 cm^{-1} e 2848 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1404 cm^{-1} e 1236 cm^{-1} , 1006 cm^{-1} , correspondem aos estiramentos e deformações dos grupos $-\text{OH}$, $-\text{CH}$, $-\text{COO}$, e $-\text{COC}-$ presentes nas estruturas químicas dos polímeros alginato e CMC, e são característicos de polissacarídeos (HAN; WANG, 2017; UDOETOK *et al.*, 2016).

A análise por difração de Raios X foi realizada com o objetivo de verificar a presença de regiões cristalinas no material. O resultado está apresentado na Figura 42.

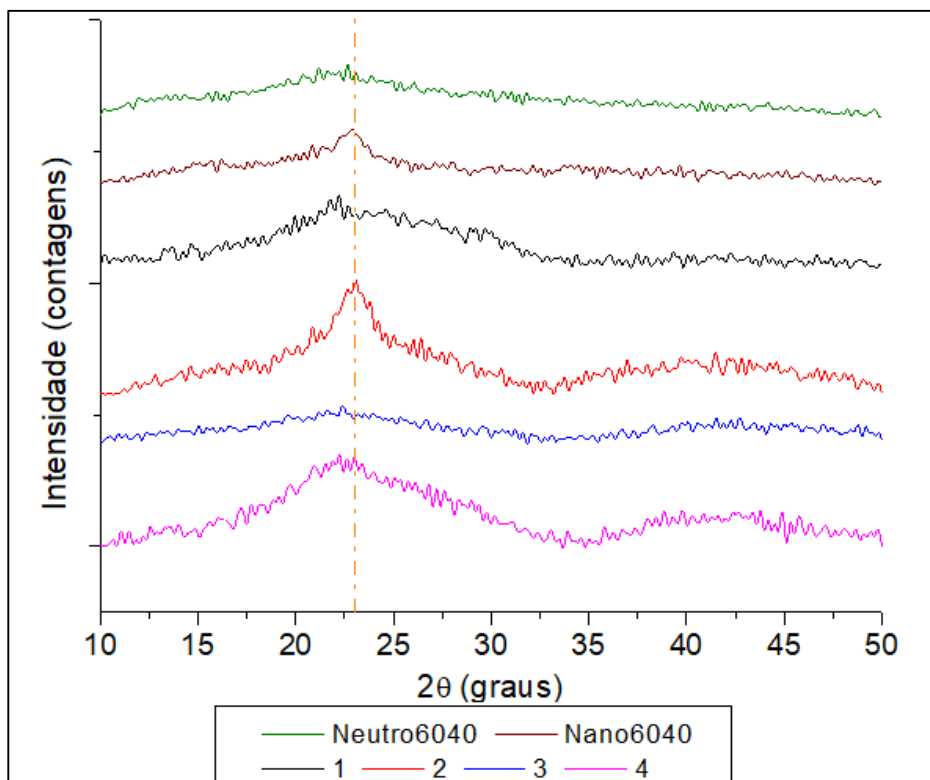


FIGURA 42: Difratogramas das amostras Neutro6040; Nano6040; 1- CAFE; 2- NANOCAFE; 3- CAFEOLEO; 4- EPICAFE

A partir dos resultados apresentados, foi possível verificar a presença de nanocristais na amostra NANOCAFE, por causa do pico em $2\theta = 22^\circ$ (ARANGUREN; MUCCI; PERESIN, 2017; ASMA *et al.*, 2014). Além disso, a amostra EPICAFE, que sofreu a reticulação química, apresentou a mesma altura de pico em torno de 22° ao ser comparada com a amostra NANOCAFE. Isso indica que os NCC aturam na cristalinidade do material de forma bastante semelhante à reticulação química. Além disso, vale destacar que a banda característica do halo amorfo dos polissacarídeos entre 30° e 50° apareceu mais acentuadamente nessas amostras, comprovando a semelhança entre o comportamento cristalino de ambas. A amostra CAFE apresentou apenas a banda amorfa característica dos polissacarídeos alginato e CMC e a amostra CAFEOLEO praticamente não apresentou sinal por esse teste por causa da cobertura oleosa presente na amostra.

A fim de avaliar a resistência térmica dos materiais, foram realizados os testes por TGA e DSC e os resultados estão exibidos na Figura 43.

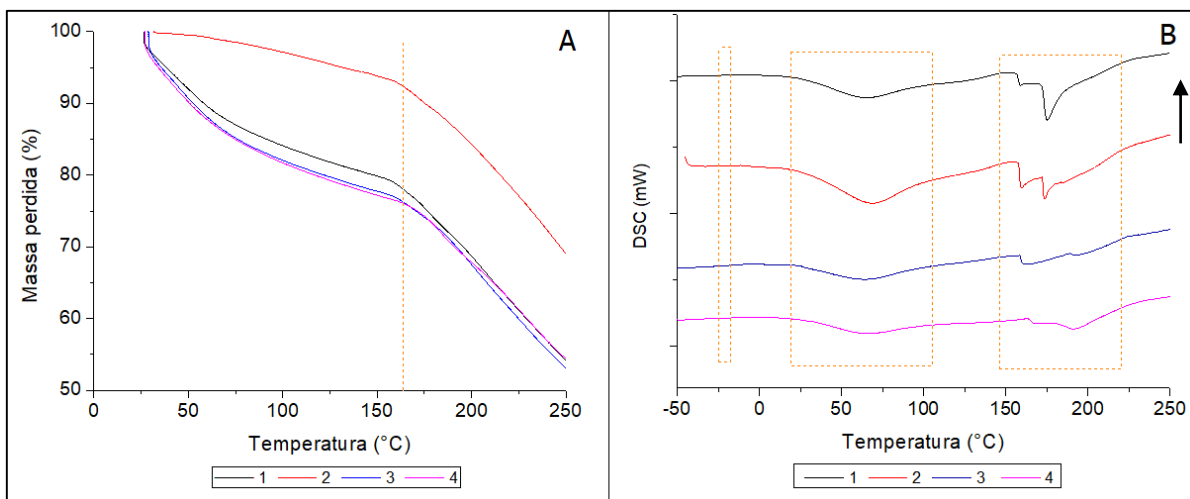


FIGURA 43: A – Análise por TGA e B – Análise por DSC das amostras dos filmes 1- CAFE; 2- NANOCAFE; 3- CAFEOLEO; 4- EPICAFE. A seta indica o sentido exotérmico. E as marcações em laranja indicam as alterações presentes nas amostras

Pelo resultado de TGA, foi possível notar que a amostra contendo os nanocristais de celulose apresentou maior estabilidade térmica. Resultado esse de acordo com o obtido para os filmes Neutro6040 e Nano6040 apresentado na seção 4.2. Percebeu-se ainda que a perda de massa das amostras, para todos os casos, ocorreu em três estágios: estágio 1 (25° - 150°C) provavelmente relacionada à perda de água e ao rompimento de interações mais fracas (IBRAHIM; EL SALMAWI, 2013); estágio 2 (180° - 320°C) consiste no início da degradação polimérica e na temperatura *melt* do polímero; e estágio 3 (a partir dos 320°C) que consiste na degradação do material em, possivelmente, gás carbônico e água.

A partir das curvas de DSC, apresentadas na Figura 43B, notou-se que todas as amostras apresentaram a transição vítrea em uma temperatura negativa. E a temperatura *melt* apresentou uma faixa ampliada com várias fases possivelmente associadas ao efeito da reticulação que pode não ter ocorrido em toda extensão do filme polimérico. Dessa forma, o efeito da reticulação pode apresentar regiões mais resistentes – consideradas mais cristalinas – e regiões de mais fácil degradação – regiões consideradas mais amorfas sobre os filmes poliméricos (CALLISTER; RETHWISCH, 2016; KONG; HAY, 2003). A Tabela 9 exhibe os dados de transição vítrea e temperatura *melt* das amostras testadas.

TABELA 9:

Temperaturas de transição vítrea e temperaturas *melt* dos filmes reticulados

Amostra	t_g (°C)	T_{m1} °C	T_{m2} °C
CaFe	-8,71	158,54	175,79
NANOCaFe	-11,28	160,06	173,80
CaFeOleo	-0,44	163,06	194,75
EPICaFe	-12,05	168,47	172,99

Fonte: Próprio autor

4.3.4.2 Caracterização física dos materiais

Quanto maior for o grau de intumescimento, maior será a difusão de partículas no interior de estruturas poliméricas (AOUADA *et al.*, 2009; ULLAH *et al.*, 2015). Por isso, com o intuito de verificar a capacidade de intumescimento dos filmes reticulados, discos dos filmes reticulados foram colocados dentro de um recipiente contendo solução tampão PBS. O resultado está apresentado na Figura 44.

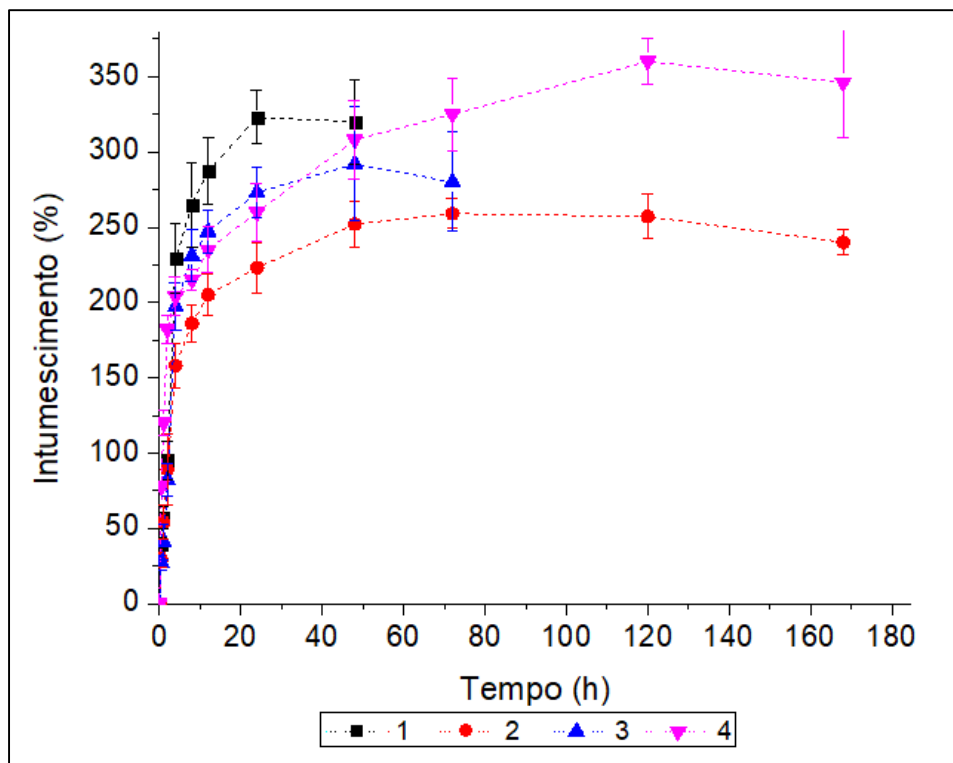


FIGURA 44: Teste de intumescimento para as amostras 1 - CAFE; 2 - NANOCAFE; 3 - CAFEOLEO; 4 - EPICAFE

Enquanto que para as amostras sem reticulação Neutro 6040 e Nano6040, apresentadas na seção 4.2, quase não foi observada a participação dos nanocristais interferindo no grau de inchamento do material, para as amostras reticuladas, a presença de nanocristais reduziu bastante a entrada de fluido. Isso indica que os nanocristais, neste caso, poderiam estar interagindo entre si, com as cadeias de polímeros e com os íons metálicos reduzindo a sua interação com as moléculas de solvente. A cobertura oleosa da amostra CAFEOLEO, por sua vez, reduziu muito pouco a quantidade de solvente na amostra, indicando que pode existir possíveis falhas (poros) na estrutura do filme polimérico. Para a amostra EPICAFE, o grau de intumescimento está diretamente relacionado a reticulação química das cadeias poliméricas e, por isso, devido à possível relaxação da cadeia polimérica, ela intumescceu mais. A partir da análise estatísticas dos dados para o ganho de massa dos filmes, segundo o teste de Tukey, pode-se aferir que o comportamento médio de intumescimento das amostras até 48h, foi semelhante para todos os casos, a um nível de significância de 0,05. Os dados que originaram esse teste estão apresentados no APÊNDICE 7.11 deste trabalho.

Após o teste de intumescimento, foi realizado o teste de degradação hidrolítica das amostras reticuladas. A Figura 45 exibe o resultado obtido.

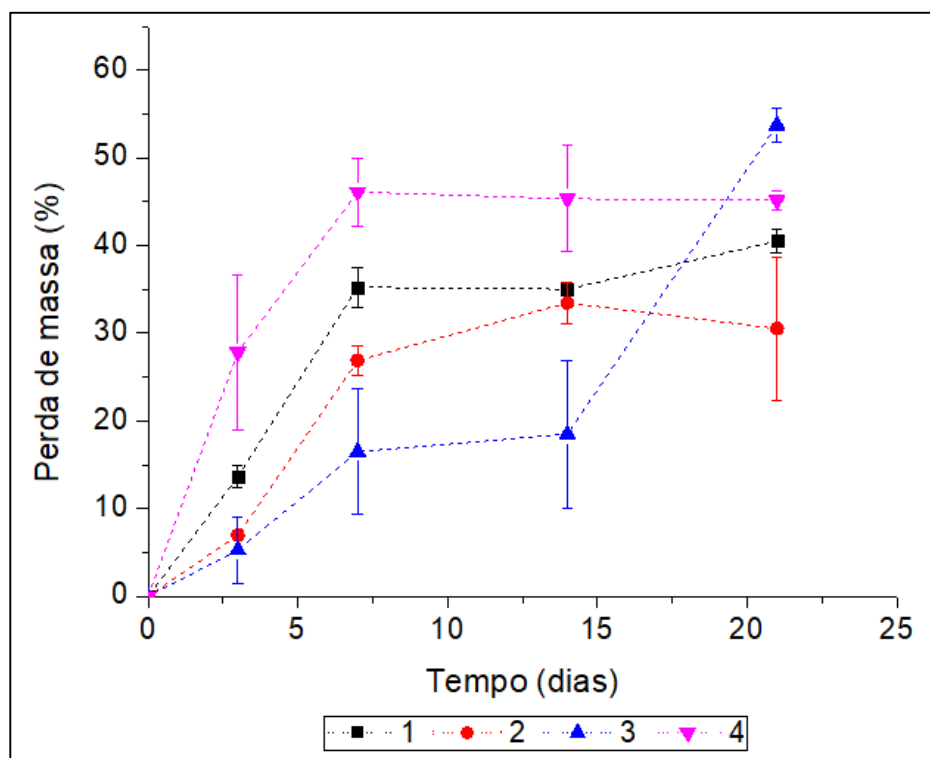


FIGURA 45: Curvas de degradação em função do tempo para as amostras 1 - CAFE; 2 - NANOCAFE; 3 - CAFEOLEO; 4 - EPICAFE

Pelo teste de degradação dos filmes em ambiente aquoso, foi possível constatar que a amostra que apresentou a menor perda de massa durante os dias de análise foi a CAFEOLEO, isso pode ter acontecido porque essa camada protegeu a estrutura do material, impedindo que ela se fragmentasse nas duas primeiras semanas. A medida que a camada oleosa ia se deteriorando o material se degradava mais, e, a partir do 14º dia de análise, essa amostra desintegrou originando pequenos fragmentos, não sendo possível juntar todas as suas partes. A amostra EPICAFE apresentou maior perda de massa durante o teste de degradação, isso ocorreu provavelmente por causa da sua capacidade de reter mais água, e também pela saída dos íons de cálcio e ferro que poderiam não estar reticulados no material. Destaca-se que esse filme manteve a sua forma de disco, durante todo o tempo de análise, enquanto os outros materiais se fragmentaram. Os dados do teste de degradação estão apresentados no APÊNDICE 7.12 deste trabalho.

Com o intuito de investigar a existência de poros na estrutura desses filmes reticulados e a forma com a qual o material se degradou, foi analisada a morfologia dos materiais por microscopia eletrônica de varredura, e os resultados estão apresentado nas Figuras 46 e 47.

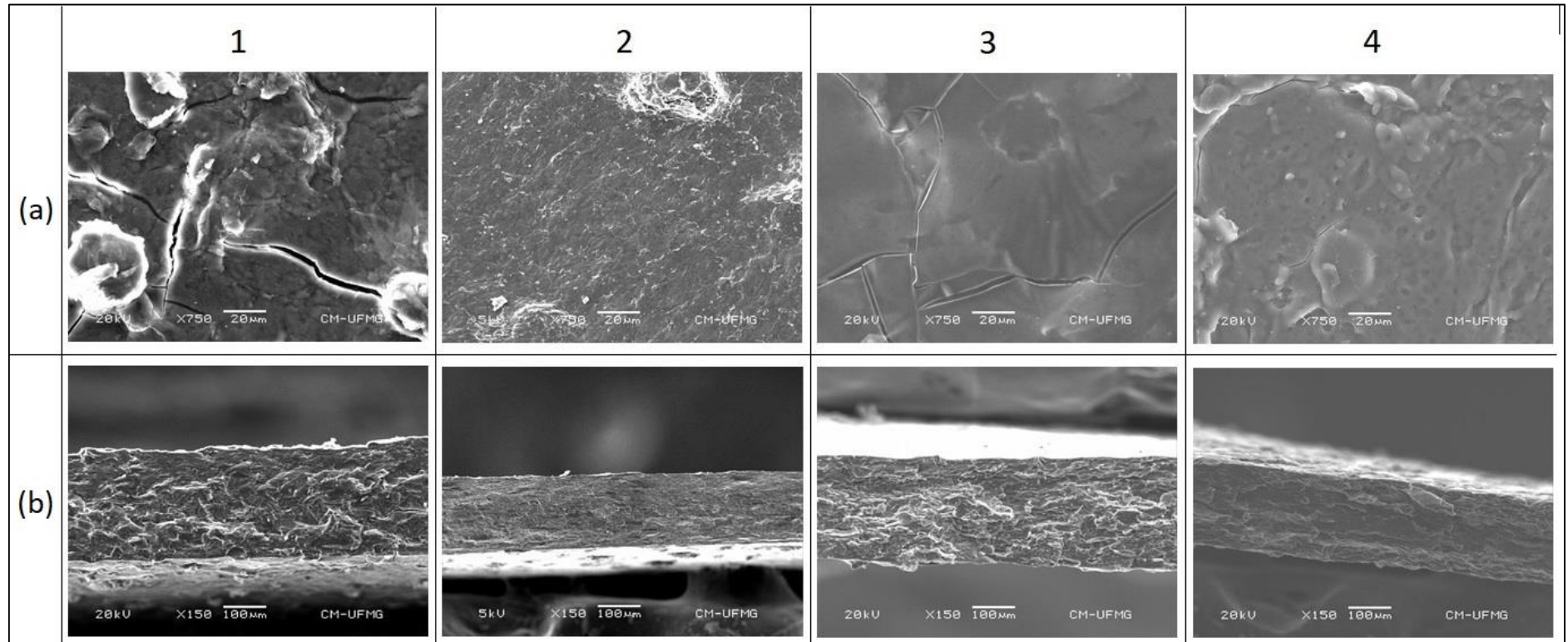


FIGURA 46: Análise morfológica das amostras 1-CAFE; 2-NANOCAFE; 3-CAFEOLEO;4-EPICAFE, em que (a) análise da superfície e (b) análise da estrutura transversal dos polímeros reticulados

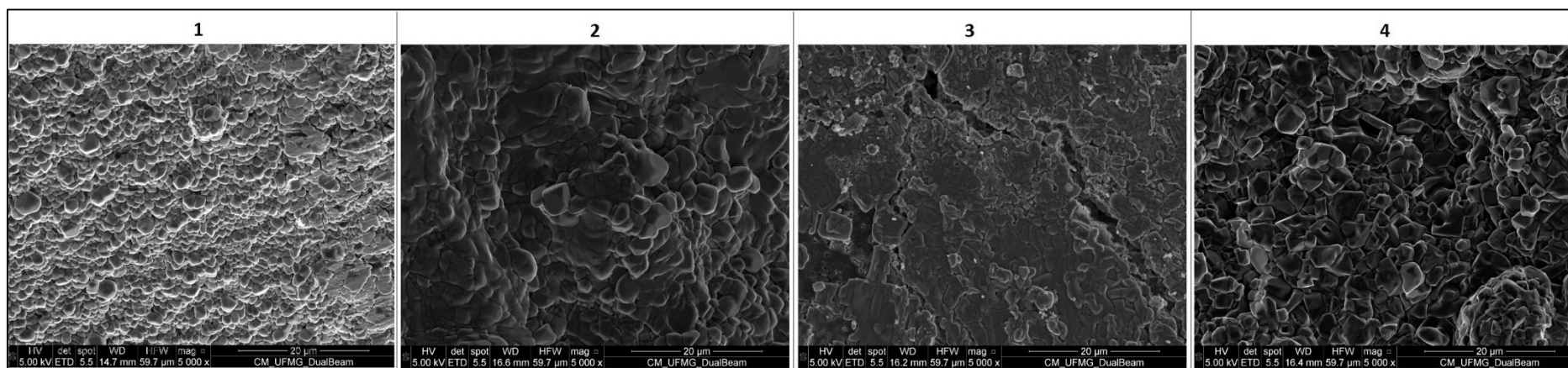


FIGURA 47: MEV dos fragmentos das amostras 1-CAFE; 2-NANOCAFE; 3-CAFEOLEO; 4-EPICAFE degradadas após 21 dias de teste.

Pela análise por microscopia foi possível apontar a presença de rachaduras nas amostras CAFE e CAFEOLEO. Pode-se perceber também que essas amostras se degradavam em fragmentos menores comparados com as amostras NANOCAFE e EPICAFE. A amostra CAFEOLEO também apresentou uma camada espessa sobre a superfície do material, indicando que, provavelmente, essa camada se solta primeiro antes do material se degradar completamente. A amostra EPICAFE apresentou pequenos poros na sua superfície, e, provavelmente, esses poros podem ter colaborado para o seu elevado grau intumescimento, quando comparada a outras amostras, durante os testes.

4.3.4.3 Análise da viabilidade celular e compatibilidade dos filmes reticulados

Para verificar a toxicidade dos polímeros preparados, foi realizado o teste de viabilidade celular em células mesenquimais e osteoblastos de camundongos. O resultado está apresentado na Figura 48.

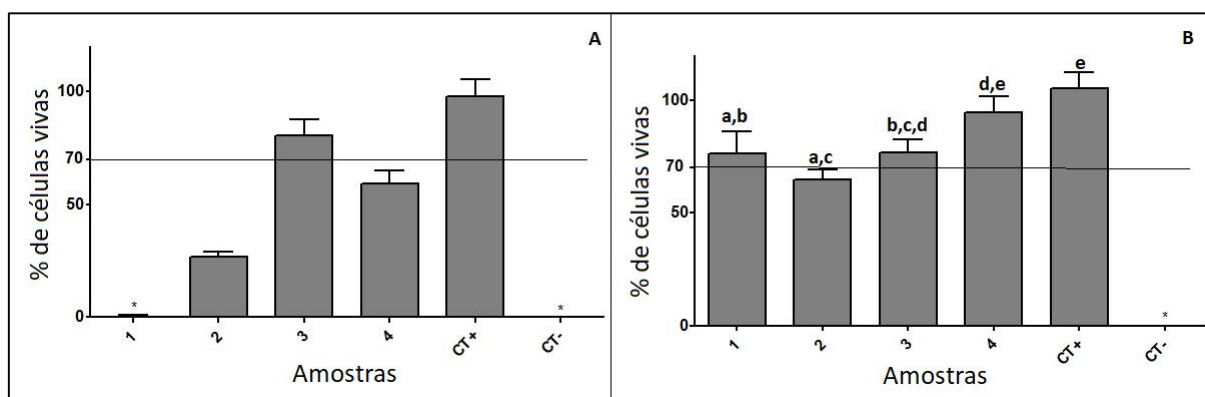


FIGURA 48: AlamarBlue® teste para células do tipo (A) mesenquimais e (B) osteoblastos de camundongos das amostras 1- CAFE, 2- NANOCAFE, 3- CAFEOLEO, 4- EPICAFE, CT+ (controle positivo), CT- (controle negativo). Letras iguais indicam que não foram encontradas diferenças estatísticas nas médias dos valores analisados a um nível de significância de 0,05, segundo o teste Tukey

A partir dos resultados de viabilidade celular, percebeu-se que a amostra CAFEOLEO não foi tóxica para as células mesenquimais, sugerindo que a camada oleosa possa ter impedido a saída de íons para o meio. Já, para as células do tipo osteoblastos, todas as amostras se mostraram promissoras, apresentando baixa toxicidade. Destaca-se também que células osteoblastos são mais resistentes à presença de íons metálicos (GLENSKE *et al.*, 2018). Todos os dados que originaram esse resultado estão apresentados no APÊNDICE 7.13 deste trabalho.

A partir do teste de viabilidade celular então buscou-se investigar a biocompatibilidade dos materiais, e para isso foi realizado o teste de CAM. Assim, caso as amostras sejam caracterizadas como biocompatíveis, elas provavelmente serão para qualquer outra região em que forem submetidas. Caso o resultado dê negativo, pode-se supor que as amostras sejam tóxicas se aplicadas em locais mais sensíveis, como por exemplo, a região ocular (VALDES; KREUTZER; MOUSSY, 2002; WILLIAMS; CAMPBELL; SILVA, 2018). A Figura 49 exibe o resultado obtido para todas as amostras.

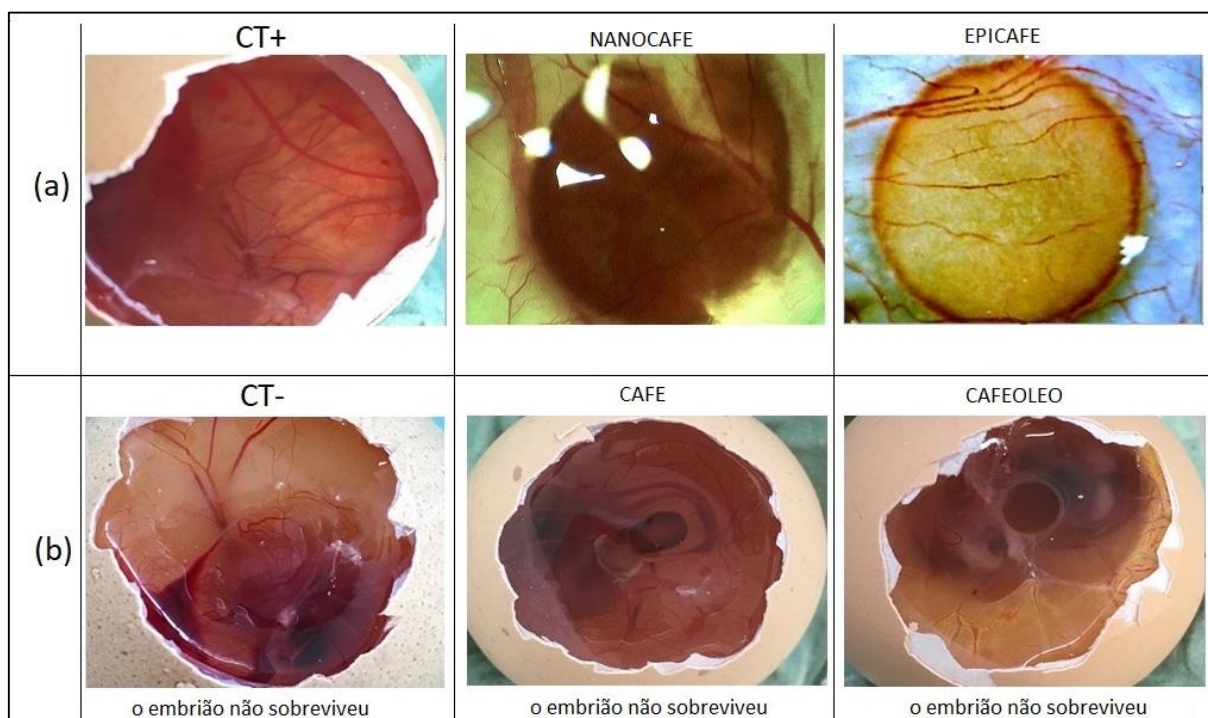


FIGURA 49: Análise CAM para as amostras CAFE, NANOCAFE, CAFEOLEO, EPICAFE, (a) apresenta os embriões que sobreviveram durante o teste da CAM e (b) os embriões que não sobreviveram durante os testes

Fonte: Próprio autor

A partir dos resultados obtidos pelo teste da CAM, as amostras CAFE e CAFEOLEO mostraram-se não compatíveis no tempo de análise. Foi possível observar a supressão dos vasos sanguíneos e a morte do embrião para essas amostras no sistema e isso pode ter acontecido por causa da liberação dos íons metálicos presentes nos filmes. Além disso, foi possível notar que, pouco tempo após a adição da amostra CAFEOLEO sobre a membrana, uma camada oleosa se despreendeu cobrindo essa membrana. As amostras NANOCAFE e EPICAFE, por sua vez, apresentaram-se compatíveis para o teste durante o tempo analisado.

4.3.4.4 Eficiência de incorporação do fármaco prednisona na matriz

Para o teste de incorporação dos fármacos, a partir dos dados encontrados na literatura, foram observadas taxas de liberação maiores que 60%, como visto por Chou e colaboradores (2015), isso indica que valores superiores a essa taxa podem ser considerados aceitáveis para sistemas de liberação controlada. Assim, a partir da leitura na região do UV-visível das amostras reticuladas contendo o medicamento prednisona, foi possível obter, em todos os casos, a taxa de encapsulação superior a 75%, sendo essa considerada aceitável para os testes de liberação controlada desse medicamento. Os dados obtidos para esse teste estão compilados na Tabela 10. Os demais dados que originaram essa tabela estão no APÊNDICE 7.14 deste trabalho.

TABELA 10:

Quantidade total de prednisona dispersa na matriz e a eficiência de incorporação deste fármaco

	CAFE	NANO CAFE	CAFE OLEO	EPICAFE
Quantidade total de prednisona (mg)	1.40 ± 0.02 ^a	1.55 ± 0.03 ^b	1.45 ± 0.01 ^{a,b}	1.41 ± 0.03 ^{a,b}
Eficiência de incorporação do fármaco (%)	77 ± 1 ^a	86 ± 2 ^b	81 ± 1 ^{a,c}	78 ± 1 ^{a,c}

Letras iguais indicam que as amostras não apresentaram diferenças significativas a um nível de significância de 0,05, pelo teste de Tukey.

Fonte: Próprio autor

4.3.4.5 Teste de liberação controlada do fármaco prednisona

Os testes de liberação controlada, bem como seu modelo cinético indicam a maneira como o fármaco é dispensado da matriz polimérica e a sua taxa de difusão. Assim, quando a liberação segue o modelo de ordem ZERO, é indicativo que a matriz ou é hidrofóbica ou não desagrega com facilidade. Modelos de PRIMEIRA ordem indicam que a saída do fármaco pela matriz depende de um gradiente de concentração e normalmente acontecem quando em sistemas porosos. O modelo de HIGUCHI indica que, embora a difusão do fármaco pela matriz seja fickiana, ela é também dependente do tempo. E o modelo de Korsmeyer-Peppas aponta a dependência da geometria do material na taxa de difusão do fármaco (COSTA; LOBO, 2001; DASH *et al.*, 2010). A Figura 50 apresenta as curvas de liberação controlada obtida para cada uma das amostras analisadas.

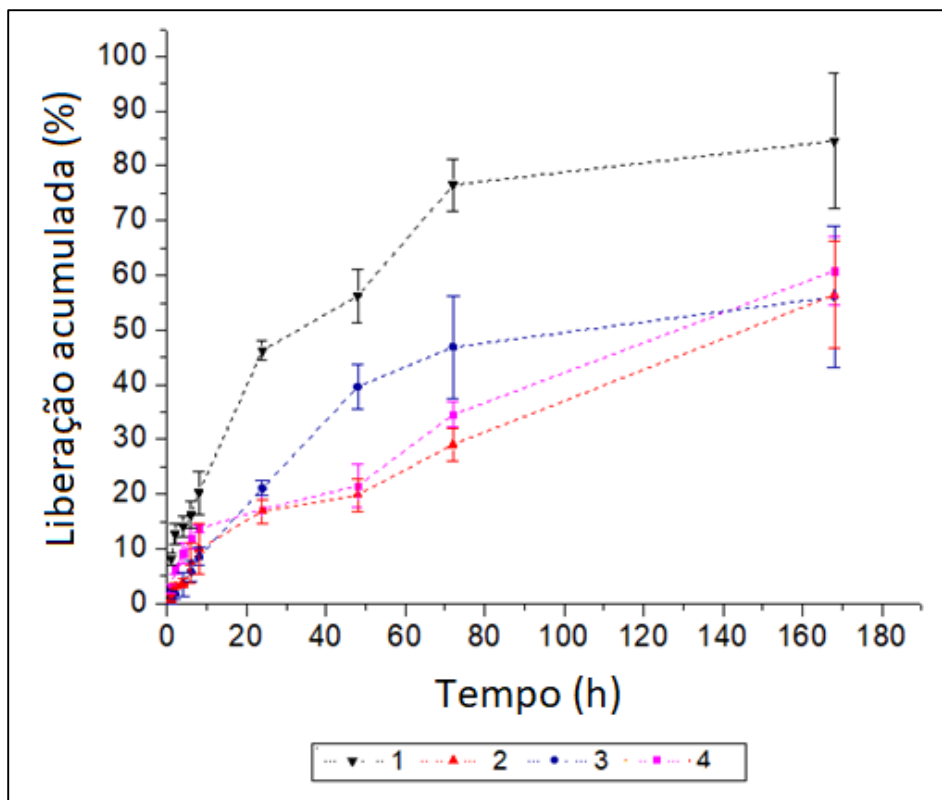


FIGURA 50: Curvas de liberação controlada do fármaco prednisona em tampão PBS para as amostras reticuladas 1- CAFE; 2- NANOCAFE; 3- CAFEOLEO; 4- EPICAFE

A partir desse resultado pode-se perceber que a amostra CAFE foi a que mais liberou o fármaco durante o tempo de análise. A amostra CAFEOLEO teve a liberação mais controlada a partir de 80h de teste. As amostras NANOCAFE e EPICAFE tiveram um comportamento similar para a liberação do fármaco prednisona, sendo mais rápida nas primeiras 8h de teste, e, a partir das 48h de teste, a liberação pareceu aumentar quase que proporcionalmente ao tempo.

Assim, com o intuito de avaliar a cinética de liberação, os modelos foram ajustados e aqueles que apresentaram o coeficiente de correlação R^2 maior que 0,9 foram escolhidos para descrever o comportamento de liberação do fármaco. Esses dados estão compilados na Tabela 11. Os ajustes das retas de regressão linear estão apresentados no APÊNDICE 7.15 deste trabalho.

TABELA 11:
Coeficientes de correlação e expoente difusional para as amostras analisadas

Amostra	Coeficiente de correlação (R ²)				n
	Ordem Zero	Primeira Ordem	Higuchi	Korsmeyer-Peppas	
	$Q_t = Q_0 + K_0t$	$LnQ_t = LnQ_0 + K_1t$	$Q_t = K_n t^{1/2}$	$\frac{Q_t}{Q_\infty} = K_n t^n$	
CAFE	0,7884	0,6333	0,9406	0,9654	0,52
NANOCAFE	0,9756	0,6070	0,9699	0,9534	0,71
CAFEOLEO	0,8106	0,5655	0,9512	0,9754	0,83
EPICAFE	0,9729	0,6775	0,9565	0,9464	0,52

Fonte: Próprio autor

Através dos resultados obtidos para o coeficiente de correlação verificou-se que o perfil cinético de liberação das amostras NANOCAFE, EPICAFE foi o de ordem zero, isso era esperado uma vez que os nanocristais reticulados e a epiclorigrina contribuíram para o aumento da resistência ao meio aquoso dos filmes poliméricos. A amostra CAFE apresentou um comportamento fickiano dependente do tempo, segundo o modelo de Korsmeyer-Peppas, isso indica que, possivelmente, a liberação do fármaco dependeu do formato do polímero e do grau de relaxação ou de rompimento de interações das cadeias poliméricas. A amostra CAFEOLEO, por sua vez, apresentou o comportamento anômalo em que a liberação do fármaco dependeu tanto do gradiente de concentração quanto do tempo de relaxação da cadeia polimérica.

4.3.5 Considerações Finais

Os resultados apresentados mostraram que as amostras são promissoras para sistemas de liberação de fármacos. Sendo que a amostra CAFEOLEO poderia ser utilizada em sistemas com durabilidade de até 3 dias somente e a amostra CAFE para tratamento de doenças que exigem maior quantidade de fármaco disponível. Vale ressaltar ainda que esses sistemas não foram compatíveis com tecidos macios do corpo, podendo ser aplicados, caso utilizados como implantes, apenas em regiões mais resistentes, por exemplo, os músculos.

As amostras NANOCAFE e EPICAFE apresentaram comportamentos bastante similares, com destaque para a amostra contendo nanocristais de celulose que apresentou maior resistência térmica e menor taxa de intumescimento. Ambas as amostras apresentaram liberação controlada baseada no modelo de ordem zero, bastante requerido pela indústria farmacêutica, por indicar a presença de uma matriz bastante resistente. Além disso, as amostras foram biocompatíveis com o teste da CAM, sugerindo que esses materiais podem ser aplicados em quaisquer partes do corpo humano.

Dessa forma, as matrizes preparadas são promissoras para a utilização como insumo para o ramo farmacêutico. E a utilização dos nanocristais de celulose pode ser um potencial candidato para a substituição do reagente tóxico epiclorigrina.

5 CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

Nos tempos atuais, a versatilidade e a funcionalidade são características bastante requeridas para economia e produção de novos produtos. Neste contexto, o presente trabalho teve por objetivo demonstrar o uso dos polissacarídeos para a produção de biomateriais que podem ser aplicados em diferentes áreas, sejam elas alimentícias ou farmacêuticas. Para tanto, valeu-se da interdisciplinariedade entre os conceitos de química, engenharia de materiais e produção, segundo requisitos da *green* Engenharia, para selecionar os insumos alginato, a carboximetilcelulose e a xantana, que são baratos, facilmente encontrados e já são bastante utilizados como agentes espessantes em alimentos, tendo as suas características bastante exploradas literatura. Mas, pensando em inovar na preparação dos biofilmes, buscou-se fazer blendas desses materiais alterando apenas pH do meio ou acrescentando nanocristais de celulose e propondo formas para a reticulação e proteção dos filmes poliméricos.

Neste trabalho, foi possível perceber que a elevação exagerada do pH, em torno de 13, não somente aumentou a plasticidade do material, como também aumentou a sua resistência à permeabilidade ao vapor de água, porém não reduziu a taxa de intumescimento, pelo contrário, para as amostras que continham maior quantidade de CMC, a taxa de intumescimento foi ainda maior e o gel formado permitia que o sistema ficasse encharcado por mais tempo. Esse resultado colaborou para indicar essas amostras para liberação de substâncias no solo e controle de umidade, já que os filmes poliméricos são bastante solúveis em água. Ainda, os resultados obtidos indicaram que a amostra contendo Xantana seria uma boa candidata para controle de umidade do solo e carreadora de nutrientes para plantas, desde que disposta no meio em pequenos pedaços. As demais amostras preparadas em pH básico podem ter potencial para aplicação em embalagens já que retardaram o amadurecimento da banana, durante esse teste preliminar.

A amostra preparada em meio neutro apresentou maior resistência à tração, porém uma alongação mais baixa, conferindo a esse material a classificação de polímero mais frágil, quando comparado aos demais filmes ensaiados. Nesse contexto, pensando em ambientes que exigem materiais mais resistentes, indicou-se a aplicação deste para sistemas farmacêuticos. Para tanto, avaliou-se primeiramente as soluções que formaram esse filme e, com o intuito de aumentar ainda mais a resistência desse tipo de material, propôs-se a utilização de nanocristais de celulose como agente de reforço. Os resultados da caracterização da solução formada

indicaram que a amostra teve um comportamento viscoso, pseudoplástico, e tixotrópico, demonstrando assim que tanto a blenda quanto o compósito seriam bons agentes estabilizantes para outras soluções, ela também poderia ser utilizada na manufatura aditiva para bioimpressão, já que é um sistema moldável que se torna menos viscosa ao ser aplicada uma pressão sobre ela.

Para melhorar as propriedades relacionadas à resistência a umidade, sugeriu-se a reticulação física e química dos filmes a partir de três métodos, o primeiro utilizando íons cálcio e ferro, o segundo repetindo esses mesmos íons e colocando uma superfície hidrofóbica e o terceiro, mantendo os íons e adicionando o reagente químico epicloridrina como reticulante. Os resultados apontaram para a redução da taxa de degradação dos polímeros, principalmente para as amostras NANOCAFE, EPICAFE e para a redução da taxa de absorção de água, principalmente no caso das amostras NANOCAFE e CAFEOLEO. Dessa maneira, observou-se que a amostra NANOCAFE apresentou características semelhantes àquela amostra em que se usou o reagente químico, EPICAFE, demonstrando que um composto quase que totalmente natural pode apresentar durabilidade significativa.

Vale destacar que todas as amostras foram biocompatíveis com células do tipo osteoblastos, assim, caso esses sistemas sejam utilizados como bioimplantes para liberação controlada de substâncias, a região ideal de uso são os músculos. As amostras NANOCAFE e EPICAFE por sua vez, mostraram-se biocompatíveis segundo o teste da CAM por 24h, indicando que possivelmente essas amostras podem ser aplicadas em regiões de tecido mais mole como mucosas e os olhos, pelo mesmo tempo de análise.

Em relação a liberação controlada do fármaco prednisona, as amostras NANOCAFE e EPICAFE apresentaram um comportamento de liberação de ordem zero, comum para matrizes resistentes. As demais tiveram um comportamento dependente do tempo, indicando que a liberação depende da taxa de degradação, da relaxação da cadeia polimérica, e do arranjo tridimensional da estrutura polimérica.

Portanto, este trabalho cumpriu com o seu objetivo de preparar materiais baseados em poliméricos naturais que sejam versáteis e de baixo custo e ainda apontou possíveis aplicações em pelo menos três meios distintos, o agronegócio, a manufatura aditiva e em sistemas farmacêuticos.

Como perspectivas futuras, o preparo de nanoestruturas baseados em outros polissacarídeos tais como nanoquitosanas e nanocelulose magnética já estão sendo estudadas, outras áreas, como a eletrofiação, para a criação de tecidos funcionais estão sendo pesquisadas

e o preparo de novos materiais substitutos dos polímeros convencionais em canudos e em sacolas plásticas também estão sendo investigados, isso tudo com o intuito de colaborar não apenas para um ambiente sustentável, mas também com a saúde das pessoas, e com o custo-benefício da produção de novos materiais.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDOLLAHI, M.; ALBOOFETILEH, M.; BEHROOZ, R. *et al.* Reducing water sensitivity of alginate bio-nanocomposite film using cellulose nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 54, n. 1, p. 166–173, 2013.
2. ABDUL KHALIL, H. P. S.; TYE, Y. Y.; SAURABH, C. K. *et al.* Biodegradable polymer films from seaweed polysaccharides: A review on cellulose as a reinforcement material. **Express Polymer Letters**, v. 11, n. 4, p. 244–265, 2017.
3. AGARWAL, T.; NARAYANA, G. H.; PAL, K. *et al.* Calcium alginate-carboxymethyl cellulose beads for colon-targeted drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 75, p. 409–417, 2015.
4. AKHTAR, M. F.; HANIF, M.; RANJHA, N. M. Methods of synthesis of hydrogels: A review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 5, p. 554–559, 2016.
5. AN, B.; LIN, Y. S.; BRODSKY, B. Collagen interactions: Drug design and delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 97, p. 69–84, 2016.
6. ANBARZADEH, A.; TAHAVVORI, R. Sustainable Development by Green Engineering Materials. **Journal of Environmental Friendly Materials**, v. 3, n. 1, p. 49–53, 2019.
7. AOUADA, F. A.; MUNIZ, E. D.; VAZ, C. M. P. *et al.* Correlação entre parâmetros da cinética de intumescimento com características estruturais e hidrofílicas de hidrogéis de poliacrilamida e metilcelulose. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1482–1490, 2009.
8. ARANAZ, I.; ACOSTA, N.; CIVERA, C. *et al.* Cosmetics and cosmeceutical applications of chitin, chitosan and their derivatives. **Polymers**, v. 10, n. 2, 2018.
9. ARANGUREN, M.; MUCCI, V.; PERESIN, M. S.; Spectroscopy Studies of Cellulose Nanofiber- and Cellulose Nanocrystal-Based Nanocomposites. In: KARGARZADEH, H.; AHMAD, I.; THOMAS, A. D.; DUFRESNE, A. **Handbook of Nanocellulose and Cellulose Nanocomposites**. v. 1, ed. Willey VCH, Germany, 2017, cap. 17, p. 580-585
10. ASMA, C.; MERIEM, E.; MAHMOUD, B. *et al.* Physicochemical characterization of gelatin-cmc composite edibles films from polyion-complex hydrogels. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 2279–2283, 2014.

11. ASTM INTERNATIONAL. ASTM D638: Standard test method for tensile properties of plastics. ASTM International, v. 08, p. 46–58, 2003.
12. ASTM INTERNATIONAL. ASTM D882: Standard Test Method for Tensile Properties of Thin Plastic Sheeting. ASTM Standards, p. 12, 2012.
13. ASTM INTERNATIONAL. ASTM E96/E96M-16 Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials. Annual Book of ASTM Standards, v. i, p. 1–10, 2016.
14. ASTM INTERNATIONAL. ASTM F1635: Standard Test Method for in vitro Degradation Testing of Hydrolytically Degradable. v. i, p. 1–7, 2011.
15. AZEREDO, H. M. C.; ROSA, M. F.; MATTOSO, L. H. C. Nanocellulose in bio-based food packaging applications. **Industrial Crops and Products**, v. 97, p. 664–671, 2017.
16. BABA, H. S.; BABA H. M. B; KASSOUAR, S. *et al.* Physicochemical analysis of cellulose from microalgae *Nannochloropsis gaditana*. **African Journal of Biotechnology**, v. 15, n. 24, p. 1201–1207, 2016.
17. BALAKRISHNAN, B.; MOHANTY, M.; UMASHANKAR, P. R. *et al.* Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin. **Biomaterials**, v. 26, n. 32, p. 6335–6342, 2005.
18. BALANI, K.; VERMA, V.; AGARWAL, A. *et al.* Physical, Thermal, and Mechanical properties of polymers. In: **Biosurfaces: A material science and engineering perspective**. Editora: John Wiley & Sons, USA, 2014, cap. A1, p. 329 - 340.
19. BENSLIMANE, A.; BAHLOULI, I. M.; BEKKOUR, K. *et al.* Thermal gelation properties of carboxymethyl cellulose and bentonite-carboxymethyl cellulose dispersions: Rheological considerations. **Applied Clay Science**, v. 132–133, p. 702–710, 2016.
20. BOATENG, J. S.; AUFFRET, A. D.; MATTHEWS, K. H. *et al.* Characterisation of freeze-dried wafers and solvent evaporated films as potential drug delivery systems to mucosal surfaces. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 389, n. 1–2, p. 24–31, 2010.
21. BRAZEL, C. S.; ROSEN, S. Introduction to viscous flow and the rheological behavior of polymers. **Fundamental principles of polymeric materials**. 3^o Edição. Ed. John Wiley & Sons, USA, 2012, cap. 14, p. 250-253.

22. BRETAS, R. E. S.; ÁVILA, M. A. Propriedades Reológicas importantes no processamento de polímeros. In: **Reologia de Polímeros Fundidos**. 2º Edição, Ed. EDUFSCAR, São Carlos, 2010, cap 4, p. 99-135.
23. BRITTO, D.; ASSIS, O. B. G. Thermal degradation of carboxymethylcellulose in different salty forms. **Thermochimica Acta**, v. 494, n. 1–2, p. 115–122, 2009.
24. CALLISTER, W. D.; RETHWISCH, D. **Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução**. 9º Edição, Ed. LTC, Rio de Janeiro, 2016, cap. 14- 16, p. 498-521, 531-541, 548-551, 584-600, 614-620.
25. CANEVAROLO JR., S. V. **Ciência dos Polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. 2º edição. Ed. Artliber Editora, São Paulo, 2006, p. 21-60 e 139–168, 2006.
26. CAO, N.; CHEN, X. B.; SCHREYER, D. J. Influence of Calcium Ions on Cell Survival and Proliferation in the Context of an Alginate Hydrogel. **ISRN Chemical Engineering**, v. 2012, p. 1–9, 2012.
27. CARBINATTO, F. M.; CASTRO, A. D.; EVANGELISTA, R. C. *et al.* Insights into the swelling process and drug release mechanisms from cross-linked pectin/high amylose starch matrices. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 27–34, 2014.
28. CARVALHO, S. P. DE; SILVEIRA, G. S. R. Cultura do quiabo. Departamento Técnico da Emater -MG, 2000. Texto disponível em: <http://atividaderural.com.br/artigos/4eaab0f5bb5e0.pdf>. Acessado em janeiro de 2019.
29. CAVALCANTI, O. A.; CÍCERI, L. Material de acondicionamento e embalagem primário: avaliação da permeabilidade ao vapor d'água. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 6, n. 1, p. 57-60, 2002.
30. CHOU, S.F.; CARSON, D.; WOODROW, K. A. Current strategies for sustaining drug release from electrospun nanofibers. **Journal of Controlled Release**, v. 220, n. 3, p. 584–591, 2015.
31. COJOCARU, F. D.; BALAN, V.; POPA, M. I. *et al.* Biopolymers – Calcium phosphates composites with inclusions of magnetic nanoparticles for bone tissue engineering. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 125, p. 612–620, 2019.

32. COSTA, L. A. S.; FONSÊCA, A. F.; PEREIRA, F. V. *et al.* Extraction and Characterization of Cellulose Nanocrystals From Corn Stover. **Cellulose Chemistry and Technology**, v. 49, n. 2, p. 127–133, 2015.
33. COSTA, P. J. C. Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 141–153, 2002.
34. COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123–133, 2001.
35. CUCCI, C.; BARTOLOZZI, G.; MARCHIAFAVA, V. *et al.* Study of semi-synthetic plastic objects of historic interest using non-invasive total reflectance FT-IR. **Microchemical Journal**, v. 124, p. 889–897, 2016.
36. CUNHA, I. T.; TEIXEIRA, I. F.; MESQUITA, J. P. *et al.* Cellulose nanocrystals assembled on the Fe₃O₄ surface as precursor to prepare interfaced C/Fe₃O₄ composites for the oxidation of aqueous sulfide. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 2, p. 363–371, 2016.
37. DAS, N. Preparation methods and properties of hydrogel: A review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 3, p. 112–117, 2013.
38. DASH, S.; MURTHY, N.; NATH, L. *et al.* Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, v. 67, n. 3, p. 217–223, 2010.
39. DE MORAES, J. O.; RESZKA, A.; LAURINDO, E. J. B. Espalhamento e secagem de filme de amido-glicerol-fibra preparado por “tape-casting.” **Pesquisa Agropecuaria Brasileira**, v. 49, n. 2, p. 136–143, 2014.
40. DE PAOLI, M. A. **Degradação e Estabilização de polímeros**. 2^o versão on-line revisada. Ed. Chemkeys, 2008, cap. 1, p. 2-10.
41. DENG, K. L.; ZHONG, H. B.; TIAN, T. *et al.* Drug release behavior of a pH/temperature sensitive calcium alginate/poly(N-acryloylglycine) bead with core-shelled structure. **Express Polymer Letters**, v. 4, n. 12, p. 773–780, 2010.
42. DI PRIMA, G.; CONIGLIARO, A.; DE CARO, V. Mucoadhesive Polymeric Films to Enhance Barbaloin Penetration Into Buccal Mucosa: a Novel Approach to Chemoprevention. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, n. 18, p. 1-12, 2019.

43. DUMANLI, A. G. Nanocellulose and its Composites for Biomedical Applications. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 5, p. 512–528, 2016.
44. EARLE, R. R.; AYALASOMAYAJULA L. U.; LOKNADH, G. *et al.* A Review on Natural Polymers Used in Pharmaceutical Dosage Forms. **International Journal of Science and Research Methodology**, v. 3, n. 3, p. 77–88, 2016.
45. EDMONDSON, S.; GILBERT, M. The Chemical Nature of Plastics Polymerization. In: GILBERT, M. **Brydson's Plastics Materials**. 8^o Edição, Ed. Elsevier, 2017, cap. 2, p. 19–37.
46. FATEMA, M. K.; NONAMI, H.; DUCATTI, D. R. B. *et al.* Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry analysis of oligosaccharides and oligosaccharide alditols obtained by hydrolysis of agaroses and carrageenans, two important types of red seaweed polysaccharides. **Carbohydrate Research**, v. 345, n. 2, p. 275–283, 2010.
47. FATHI, M.; BARAR, J. Perspective highlights on biodegradable polymeric nanosystems for targeted therapy of solid tumors. **BioImpacts**, v. 7, n. 1, p. 49–57, 2017.
48. FERREIRA, A. R. V.; ALVES, V. D.; COELHO, I. M. Polysaccharide-based membranes in food packaging applications. **Membranes**, v. 6, n. 2, p. 1–17, 2016.
49. FERREIRA, E. E.; BRANDÃO, P. R. G.; KLEIN, B. *et al.* Reologia de suspensões minerais: uma revisão. **Revista Escola de Minas**, v. 58, n. 1, p. 83–87, 2005.
50. FERREIRA, F.; PINHEIRO, I.; SOUZA, S. *et al.* Polymer Composites Reinforced with Natural Fibers and Nanocellulose in the Automotive Industry: A Short Review. **Journal of Composites Science**, v. 3, n. 2, p. 51, 2019.
51. FRANÇA, L. H. G.; PEREIRA, A. H. Atualização sobre endopróteses vasculares (stents): Dos estudos experimentais à prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 7, n. 4, p. 351–363, 2008.
52. FRÖHLICH, S. M.; ARCHODOULAKI, V.; ALLMAIER, G. *et al.* MALDI-TOF mass spectrometry imaging reveals molecular level changes in ultrahigh molecular weight polyethylene joint implants in correlation with lipid adsorption. **Analytical Chemistry**, v. 86, n. 19, p. 9723–9732, 2014.

53. FU, S.; SUN, Z. HUANG, P. *et al.* Some basic aspects of polymer nanocomposites: A critical review. **Nano Materials Science**, v. 1, n. 1, p. 2–30, 2019.
54. FU, Y.; KAO, W. J. Drug release kinetics and transport mechanisms of non-degradable and degradable polymeric delivery systems. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 7, n. 4, p. 429-444, 2010.
55. FUNAMI, T.; FANG, Y.; NODAET, S. *et al.* Rheological properties of sodium alginate in an aqueous system during gelation in relation to supermolecular structures and Ca²⁺-binding. **Food Hydrocolloids**, v. 23, n. 7, p. 1746–1755, 2009.
56. GANJI, F.; VASHEGHANI-FARAHANI, S.; VASHEGHANI-FARAHANI, E. Theoretical description of hydrogel swelling: A review. **Iranian Polymer Journal**, v. 19, n. 5, p. 375–398, 2010.
57. GAUTAM, N.; KAUR, I. Soil burial biodegradation studies of starch grafted polyethylene and identification of *Rhizobium meliloti* therefrom. **Journal of Environmental Chemistry and Ecotoxicology**, v. 5, p. 147–158, 2013.
58. GLENSKE, K.; DONKIEWCZ, P.; KÖWITSCH, A. *et al.* Applications of metals for bone regeneration. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 826, p. 1-32, 2018.
59. GÓMEZ-DÍAZ, D.; NAVAZA, J. M. Rheology of aqueous solutions of food additives. **Journal of Food Engineering**, v. 56, n. 4, p. 387–392, 2003.
60. GONZÁLEZ-DÍAZ, E.; VARGHESE, S. Hydrogels as Extracellular Matrix **Analogs. Gels**, v. 2, n. 4, p. 20, 2016.
61. GONZALEZ-GIL, G.; THOMAS L.; EMWAS, A. *et al.* NMR and MALDI-TOF MS based characterization of exopolysaccharides in anaerobic microbial aggregates from full-scale reactors. **Scientific Reports**, v. 5, p. 1–12, 2015.
62. GOUDA, R.; BAISHYA, H.; QING, Z. Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets. **Journal of Developing Drugs**, v. 6, n. 2, p. 1–6, 2017.
63. GUARINO, V.; CAPUTO, T.; ALTOBELLI, R. *et al.* Degradation properties and metabolic activity of alginate and chitosan polyelectrolytes for drug delivery and tissue engineering applications. **AIMS Materials Science**, v. 2, n. 4, p. 497–502, 2015.

64. GUNATHILAKE, T. M. S. U.; CHING, Y. C.; CHUAH, C. H. Enhancement of curcumin bioavailability using nanocellulose reinforced chitosan hydrogel. *Polymers*, v. 9, n. 2, p. 64, 2017.
65. GUPTA, S.; SHARMA, K. Structural and Thermo-Mechanical Study of Aluminum Coated Polyethylene Terphthalate (PET) Film. **International Journal of Innovative Research in Electronics and Communications**, v. 3, n. 2, p. 7–14, 2016.
66. GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 147-157, 2007.
67. HABIB, A.; SATHISH, V.; MALLIK, S. *et al.* 3D printability of alginate-carboxymethyl cellulose hydrogel. **Materials**, v. 11, n. 3, 2018.
68. HACALOGLU, J.; YALCIN, T. Mass Spectroscopy in Polymer Research. In: LEE, M. S. **Mass Spectrometry Handbook**. Editora: John Wiley & Sons, Inc., USA, 2012. cap. 46, p. 1115-1130.
69. HAGO, E.-E.; LI, X. Interpenetrating Polymer Network Hydrogels Based on Gelatin and PVA by Biocompatible Approaches: Synthesis and Characterization. **Advances in Materials Science and Engineering**, v. 2013, p. 1–8, 2013.
70. HAN, J.; WU, L.; LIU, X. *et al.* Biodegradation and biocompatibility of haloarchaea-produced poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) copolymers. **Biomaterials**, v. 139, p. 172–186, 2017.
71. HAN, Y.; WANG, L. Sodium alginate/carboxymethyl cellulose films containing pyrogallol acid: physical and antibacterial properties. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 97, n. 4, p. 1295–1301, 2017.
72. HAN, Y.; YU, M.; WANG, L. Physical and antimicrobial properties of sodium alginate/carboxymethyl cellulose films incorporated with cinnamon essential oil. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 15, p. 35–42, 2018.
73. HASANAH, A. N.; ELYANI, I.; SRIWIDODO *et al.* Epichlorohydrin as crosslinking agent for synthesis of carboxymethyl cellulose sodium (Na-CMC) as pharmaceutical excipient from water hyacinth (*Eichhornia Crassipes* L.). **International Journal of Chemical Sciences**, v. 13, n. 3, p. 1227–1237, 2015.

74. HUANBUTTA, K.; TERADA, K.; SRIAMORNSAK, P. *et al.* Advanced technologies for assessment of polymer swelling and erosion behaviors in pharmaceutical aspect. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 83, n. 3, p. 315–321, 2013.
75. HUQ, T.; SALMIERI, S.; KHAN, A. *et al.* Nanocrystalline cellulose (NCC) reinforced alginate based biodegradable nanocomposite film. **Carbohydrate Polymers**, v. 90, n. 4, p. 1757–1763, 2012.
76. IBRAHIM, S. M.; EL SALMAWI, K. M. Preparation and Properties of Carboxymethyl Cellulose (CMC)/Sodium alginate (SA) Blends Induced by Gamma Irradiation. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 21, n. 2, p. 520–527, 2013.
77. IBRAHIM, S.; RAMAMURTHI, A. Hyaluronic acid cues for functional endothelialization of vascular constructs. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 22–32, 2008.
78. INTERNATIONAL STANDARDS ORGANIZATION ISO/EN10993-5. Biological evaluation of medical devices - Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods. **International Standards Organization: Genève, Switzerland**, 2009.
79. IWAKI, Y. O.; HERNANDEZ ESCALONE, M.; BRIONES, J. R. *et al.* Sodium alginate-based ionic conducting membranes. **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 554, p. 221–231, 2012.
80. IZYDORCZYK, M.; CUI, S. W.; WANG, Q. Polysaccharide Gums: Structures, Functional Properties, and Applications. In: CUI, S. W. **Food carbohydrates: chemistry, physical properties, and applications**. Ed. Taylor & Francis Group, Boca Raton, 2005, Cap.6, p. 3.
81. JAHAN, K.; TABRIZIAN, M. Composite biopolymers for bone regeneration enhancement in bony defects. **Biomaterials Science**, v. 4, n. 1, p. 25–39, 2016.
82. JAHIT, I. S.; NAZMI, N. N. M; ISA, M. I. N. *et al.* Preparation and physical properties of gelatin / CMC / chitosan composite films as affected by drying temperature. **International Food Research Journal**, v. 23, n. 3, p. 1068–1074, 2016.
83. JAMSHIDIAN, M.; TEHRANY, E. A.; IMRAN, M. *et al.* Poly-Lactic Acid: Production, applications, nanocomposites, and release studies. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 9, n. 5, p. 552–571, 2010.

84. JANAGAM, D. R.; WU, L.; LOWE, T. L. Nanoparticles for drug delivery to the anterior segment of the eye. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 122, p. 31–64, 2017.
85. JOHNSON, B. D.; BEEBE, D. J.; CRONE, W. C. Effects of swelling on the mechanical properties of a pH-sensitive hydrogel for use in microfluidic devices. **Materials Science and Engineering C**, v. 24, n. 4, p. 575–581, 2004.
86. KADAJJI, V. G.; BETAGERI, G. V. Water soluble polymers for pharmaceutical applications. **Polymers**, v. 3, n. 4, p. 1972–2009, 2011.
87. KALE, R. D.; MAURYA, Y.; POTDAR, T. Paper-reinforced sodium alginate/carboxyl methyl cellulose-based bio-composite films. **Journal of Plastic Film and Sheeting**, v. 34, n. 2, p. 179–195, 2018.
88. KALIA, S.; DUFRESNE, A.; CHERIAN, B. M. *et al.* Cellulose-based bio- and nanocomposites: A review. **International Journal of Polymer Science**, v. 2011, 2011.
89. KASAAI, M. R. A comparative study of molecular structure, solution properties and food application for three branched polysaccharides: Amylopectin, glycogen, and dextran. **Current Trends in Polymer Science**, v. 16, p. 49–63, 2012.
90. KE, Y.; LIU, G. S.; WANG, J. H. *et al.* Preparation of carboxymethyl cellulose based microgels for cell encapsulation. **Express Polymer Letters**, v. 8, n. 11, p. 841–849, 2014.
91. KHAN, F.; TANAKA, M.; AHMAD, S. R. Fabrication of polymeric biomaterials: a strategy for tissue engineering and medical devices. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 3, n. 42, p. 8224–8249, 2015.
92. KHAN, I.; CHOCHAN, M. M.; MAZUMDER, M. A. J. Polymer Blends. In: Jafar Mazumder M. A.; Sheardown H.; Al-Ahmed A. **Functional Polymers, Polymers and Polymeric Composites: A Reference Series**. Ed. Springer Nature, Switzerland, 2018. v. 1, p. 1-33.
93. KIM, J. S. *et al.* Thermal Degradation and Kinetics of Alginate Polyurethane Hybrid Material Prepared from Alginic Acid as a Polyol. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 21, n. 1, p. 224–232, 2013.
94. KIRCHHOF, S.; GOEPFERICH, A. M.; BRANDL, F. P. Hydrogels in ophthalmic applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 95, p. 227–238, 2015.

95. KONG, Y.; HAY, J. Multiple melting behaviour of poly(ethylene terephthalate). **Polymer**, v. 44, n. 3, p. 623–633, 2003.
96. KUZMENKO, V.; NABOKA, O.; HAQUE, M. *et al.* Sustainable carbon nanofibers/nanotubes composites from cellulose as electrodes for supercapacitors. **Energy**, v. 90, p. 1490–1496, 2015.
97. LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106–126, 2012.
98. LEONARDI, D.; BARRERA, M. G.; LAMAS, M. C. *et al.* Development of prednisone: Polyethylene glycol 6000 fast-release tablets from solid dispersions: Solid-state characterization, dissolution behavior, and formulation parameters. **AAPS PharmSciTech**, v. 8, n. 4, p. 221–228, 2007.
99. LEPPINIEMI, J.; LAHTINEN, P.; PAAJANEN, A. *et al.* 3D-Printable Bioactivated Nanocellulose-Alginate Hydrogels. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 9, n. 26, p. 21959–21970, 2017.
100. LI, G.; LI, W.; DENG, H. *et al.* Structure and properties of chitin/alginate blend membranes from NaOH/urea aqueous solution. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 51, p. 1121–1126, 2012.
101. LI, J.; MOONEY, D. J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. **Nature Reviews Materials**, v. 1, n. 12, p. 1–38, 2016.
102. LI, M. C.; MEI, C.; XU, X. *et al.* Cationic surface modification of cellulose nanocrystals: Toward tailoring dispersion and interface in carboxymethyl cellulose films. **Polymer**, v. 107, p. 200–210, 2016.
103. LIN, N.; HUANG, J.; CHANG, P. R. *et al.* Effect of polysaccharide nanocrystals on structure, properties, and drug release kinetics of alginate-based microspheres. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 85, p. 270–279, 2011.
104. LIN, Z.; WU, W.; WANG, J. *et al.* Studies on swelling behaviors, mechanical properties, network parameters and thermodynamic interaction of water sorption of 2-hydroxyethyl methacrylate/novolac epoxy vinyl ester resin copolymeric hydrogels. **Reactive and Functional Polymers**, v. 67, n. 9, p. 789–797, 2007.

105. LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Modified release pharmaceutical forms: hydrophilic polymers. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Science**, v. 41, n. 2, p. 143–154, 2005.
106. LOZANO-ÁLVAREZ, J. A.; JÁUREGUI-RINCÓN, J.; MENDOZA-DÍAZ, G. *et al.* Study of sorption equilibrium of biopolymers alginic acid and xanthan with C.I. disperse yellow 54. **Journal of the Mexican Chemical Society**, v. 53, n. 2, p. 59–70, 2009.
107. MA, J.; LIN, Y.; CHEN, X. *et al.* Flow behavior, thixotropy and dynamical viscoelasticity of sodium alginate aqueous solutions. **Food Hydrocolloids**, v. 38, p. 119–128, 2014.
108. MAHINROOSTA, M.; FARSANGI, Z. J.; ALLAHVERDI, A. *et al.* Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications. **Materials Today Chemistry**, v. 8, p. 42–55, 2018.
109. MAITRA, J.; SHUKLA, V. K. Cross-linking in Hydrogels: A Review. **American Journal of Polymer Science**, v. 4, n. 2, p. 25–31, 2014.
110. MAJEWSKI, G. P.; RODAN, K.; FIELDS, K. *et al.* Characterization of bound water in skin hydrators prepared with and without a 3D3P interpenetrating polymer network. **Skin Research and Technology**, v. 25, n. 2, p. 150–157, 2019.
111. MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375–399, 2002.
112. MANO, E. B.; MENDES, L. C. Introdução a polímeros. 2^o Edição revisada e ampliada. Ed. Edgard Blucher LTDA, São Paulo, 2004, cap. 8, p. 40-53.
113. MARQUIS, D. M.; GUILLAUME, E.; CHIVAS-JOLY, C. Properties of Nanofillers in Polymer, Nanocomposites and Polymers with Analytical Methods. In: **IntechOpen**, p. 261–284, 2011. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/nanocomposites-and-polymers-with-analytical-methods/properties-of-nanofillers-in-polymer>. Acessado em 10 de Janeiro de 2018.
114. MARRELLA, A.; LEE, T. Y.; LEE, D. H. *et al.* Engineering vascularized and innervated bone biomaterials for improved skeletal tissue regeneration. **Materials Today**, v. 21, n. 4, p. 362–376, 2018.

115. MARTÍNEZ-RUVALCABA, A.; SÁNCHEZ-DÍAZ, J. C.; BECERRA, F. *et al.* Swelling characterization and drug delivery kinetics of polyacrylamide-co-itaconic acid/chitosan hydrogels. **Express Polymer Letters**, v. 3, n. 1, p. 25–32, 2009.
116. MATHIAS, T. R. S.; ANDRADE, K. C. S.; ROSA, C. L. S. *et al.* Avaliação do comportamento reológico de diferentes iogurtes comerciais. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 16, n. 1, p. 12–20, 2013.
117. MATRICARDI, P.; DI MEO, C.; COVIELLO, T. *et al.* Interpenetrating polymer networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 9, p. 1172–1187, 2013.
118. MILANI, P.; FRANÇA, D.; BALIEIRO, A. G. *et al.* Polymers and its applications in agriculture. **Polímeros**, v. 27, n. 3, p. 256–266, 2017.
119. MILCHERT, E.; SMAGOWICZ, A. Epoxidation of the rapeseed oil with peracetic and performic acid. **Czasopismo Techniczne**, v. 2, p. 283–291, 2008.
120. MITELUȚ, A. C.; TANASE, E. E.; POPA, V. I. *et al.* Sustainable Alternative for Food Packaging: Chitosan Biopolymer: a Review. **AgroLife Scientific Journal**, v. 4, n. 2, p. 52–61, 2015.
121. MOGOȘANU, G. D.; GRUMEZESCU, A. M. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 463, n. 2, p. 127–136, 2014.
122. MOHAMMED, M. A.; SYEDA, T. M.; WASAN, K. M. *et al.* An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, 2017.
123. MOHANTY, A. K.; MISRA, M.; DRZAL, L. T. Sustainable Bio-Composites from Renewable Resources in Green Materials world. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 10, p. 19–26, 2002.
124. MOLNES, S. N.; PASO, K. G.; STRAND, S. *et al.* The effects of pH, time and temperature on the stability and viscosity of cellulose nanocrystal (CNC) dispersions: implications for use in enhanced oil recovery. **Cellulose**, v. 24, n. 10, p. 4479–4491, 2017.
125. MONTAUDO, G.; SAMPERI, F.; MONTAUDO, M. S. Characterization of synthetic polymers by MALDI-MS. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. 3, p. 277–357, 2006.

126. MUDOI, P.; BHARALI, P.; KONWAR, B. K. Study on the Effect of pH, Temperature and Aeration on the Cellular Growth and Xanthan Production by *Xanthomonas campestris* Using Waste Residual Molasses. **Journal of Bioprocessing & Biotechniques**, v. 03, n. 3, 2013.
127. MÜLLER, R.; LASCHNER, C.; SZYMANSKI W. W. *et al.* Determination of molecular weight, particle size, and density of high number generation PAMAM dendrimers using MALDI-TOF-MS and nES-GEMMA. **Macromolecules**, v. 40, n. 15, p. 5599–5605, 2007.
128. NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 32, n. 8–9, p. 762–798, 2007.
129. OLIVEIRA, V. A.; VELOSO, T. C.; LEÃO, V. A. Hydrogels of cellulose acetate crosslinked with pyromellitic dianhydride. **Química Nova**, v. 36, n. 1, p. 102–106, 2013.
130. ORÉFICE, R. L. Materiais Poliméricos - Ciência e Aplicação como Biomateriais. In: ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; MANSUR, H. S. **Biomateriais: Fundamentos e Aplicações**. Ed. Cultura Médica, 2006, cap 4 e 5, p. 144 - 161.
131. OTONI, C. G.; AVENA-BUSTILLOS, R. J.; AZEREDO, H. M. C. *et al.* Recent Advances on Edible Films Based on Fruits and Vegetables—A Review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 16, n. 5, p. 1151–1169, 2017.
132. PALACIO, J.; OROZCO, V. H.; LÓPEZ, B. L. Effect of the molecular weight on the physicochemical properties of poly(lactic acid) nanoparticles and on the amount of ovalbumin adsorption. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 12, p. 2304–2311, 2011.
133. PARHI, R. Cross-linked hydrogel for pharmaceutical applications: A review. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 7, n. 4, p. 515–530, 2017.
134. PARK, S. BIN *et al.* Biopolymer-based functional composites for medical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 68, p. 77–105, 2017.
135. PARRAGA, J. E.; ZORZI, G. K.; DIEBOLD, Y. *et al.* Nanoparticles based on naturally-occurring biopolymers as versatile delivery platforms for delicate bioactive molecules: An application for ocular gene silencing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 477, n. 1, p. 12–20, 2014.

136. PATEL, N.; GOHIL, P. A review on biomaterials: scope, applications e human anatomy significance. **International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering**, v. 2, n. 4, p. 91–101, 2012.
137. PUTZU, M.; CAUSA F.; PARENTE, M. *et al.* Silk-ELR co-recombinamer covered stents obtained by electrospinning. **Regenerative Biomaterials**, v. 6, n. 1, p. 21–28, 2019.
138. RABIN, C. R.; SIEGEL, S. J. Delivery Systems and Dosing for Antipsychotics. In: GROSS, G. GEYER, M. A. **Current antipsychotics: Handbook of experimental pharmacology 212**, Ed. Springer, Verlag Berlin Heidelberg, 2012, p. 267-298.
139. RAO, M. G.; BHARATHI, P.; AKILA, R. M. A comprehensive review on biopolymers. **Scientific Reviews & Chemical Communications**, v. 4, n. 2, p. 61–68, 2014.
140. RATKOVICH, N.; HORN, W.; HELMUS, F. P. *et al.* Activated sludge rheology: A critical review on data collection and modelling. **Water Research**, v. 47, n. 2, p. 463–482, 2013.
141. REDDY, N.; REDDY, R.; JIANG, Q. Crosslinking biopolymers for biomedical applications. **Trends in Biotechnology**, v. 33, n. 6, p. 362–369, 2015.
142. REDDY, R. L.; REDDY, V. S.; GUPTA, G. A. Study of Bio-plastics As Green & Sustainable Alternative to Plastics. **International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering**, v. 3, n. 5, p. 82–89, 2013.
143. REN, H.; GAO, Z.; WU, D. *et al.* Efficient Pb (II) removal using sodium alginate – carboxymethyl cellulose gel beads: Preparation , characterization , and adsorption mechanism. **Carbohydrate Polymers**, v. 137, p. 402–409, 2016.
144. REZVANIAN, M.; MOHD AMIN, M. C. I.; NG, S. F. Development and physicochemical characterization of alginate composite film loaded with simvastatin as a potential wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 137, p. 295–304, 2016.
145. RIZWAN, M.; YAHYA, R.; HASSAN A. *et al.* PH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications. **Polymers**, v. 9, n. 4, 2017.
146. ROJAS, M. A; CASTAGNA, J. KRISHNAMOORTI, R. *et al.* Shear thinning behavior of heavy oil samples: Laboratory measurements and modeling. **SEG Technical Program Expanded abstracts**, v. 27, n. 1, p. 1714–1718, 2008.

147. SAHA, D.; BHATTACHARYA, S. Hydrocolloids as thickening and gelling agents in food: A critical review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 47, n. 6, p. 587–597, 2010.
148. SANNINO, A.; DEMITRI, C.; MADAGHIELE, M. Biodegradable cellulose-based hydrogels: **Design and applications. Materials**, v. 2, n. 2, p. 353–373, 2009.
149. SANTANA, A. A.; KIECKBUSCH, T. G. Physical evaluation of biodegradable films of calcium alginate plasticized with polyols. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 30, n. 4, p. 835–845, 2013.
150. SARAVANAN, M.; DOMB, A. J. A contemporary review on Polymer stereocomplexes and its biomedical application. **European Journal of Nanomedicine**, v. 5, n. 2, p. 81–96, 2013.
151. SAYANJALI, S.; GHANBARZADEH, B.; GHIASSIFAR, S. Evaluation of antimicrobial and physical properties of edible film based on carboxymethyl cellulose containing potassium sorbate on some mycotoxigenic *Aspergillus* species in fresh pistachios. **LWT - Food Science and Technology**, v. 44, n. 4, p. 1133–1138, 2011.
152. SELVARAJ, S.; FATHIMA, N. N. Fenugreek Incorporated Silk Fibroin Nanofibers: A Potential Antioxidant Scaffold for Enhanced Wound Healing. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 9, n. 7, p. 5916–5926, 2017.
153. SHAMEEM, A.; DEVENDRAN, P.; SIVA, V. *et al.* Dielectric Investigation of NaLiS Nanoparticles Loaded on Alginate Polymer Matrix Synthesized by Single Pot Microwave Irradiation. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 28, n. 3, p. 671–678, 2018.
154. SHARMA, A. K.; ARYA A.; SAHOO, P. K. *et al.* Overview of biopolymers as carriers of antiphlogistic agents for treatment of diverse ocular inflammations. **Materials Science and Engineering C**, v. 67, p. 779–791, 2016.
155. SHEN, X.; SHAMSHINA, J. L.; BERTON, P. *et al.* Hydrogels based on cellulose and chitin: fabrication, properties, and applications. **Green Chemistry**, v. 18, n. 1, p. 53–75, 2016.
156. SIBILLA, S.; GODFREY, M.; BREWER, S. *et al.* An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: Scientific background and clinical studies. **Open Nutraceuticals Journal**, v. 8, n. 1, p. 29–42, 2015.

157. SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Mathematical modeling of drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 364, n. 2, p. 328–343, 2008.
158. SIONKOWSKA, A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 36, n. 9, p. 1254–1276, 2011.
159. SOARES, R. M. D.; SIQUEIRA, N. M.; PRABHAKARAM, M. P. *et al.* Electrospinning and electrospray of bio-based and natural polymers for biomaterials development. **Materials Science and Engineering: C**, p.1-14, 2018.
160. STEVENS, M. M. Biomaterials for bone Tissue Engineering: Review. **Materialstoday**, v. 11, n. 5, p. 18–25, 2008.
161. STOPPEL, W. L.; GHEZZI, C. E.; MCNAMARA, S. L. *et al.* Clinical Applications of Naturally Derived Biopolymer-Based Scaffolds for Regenerative **Medicine**. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 43, n. 3, p. 657–680, 2015.
162. SUARATO, G.; BERTORELLI, R.; ATHANASSIOU, A. Borrowing from nature: Biopolymers and biocomposites as smart wound care materials. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 6, p. 1–11, 2018.
163. THERMO FISHER SCIENTIFIC. alamarBlue HS and alamarBlue Cell Viability Assay Protocol. Disponível em:
<<https://www.thermofisher.com/br/en/home/references/protocols/cell-and-tissue-analysis/cell-proliferation-assay-protocols/cell-viability-with-alarblue.html>>. Acessado em janeiro de 2019.
164. TONELI, J. T. C. L.; MURR, F. E. X.; PARK, K. J. Review Estudo da reologia de polissacarídeos utilizados na indústria de alimentos. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, n. 2, p. 181–204, 2005.
165. TONG, Q.; XIAO, Q.; LIM, L. T. Preparation and properties of pullulan-alginate-carboxymethylcellulose blend films. **Food Research International**, v. 41, n. 10, p. 1007–1014, 2008.
166. TONGDEESOONTORN, W.; MAUER, L. J.; WONGRUONG, S. *et al.* Effect of carboxymethyl cellulose concentration on physical properties of biodegradable cassava starch-based films. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 6, p. 1-8, 2011.

167. TORRES, F. G.; TRONCOSO, O. P.; PISANI, A. *et al.* Natural polysaccharide nanomaterials: An overview of their immunological properties. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, p. 1-22, 2019.
168. UDOETOK, I. A.; DIMMICK, R. M.; WILSON, L. D. *et al.* Adsorption properties of cross-linked cellulose-epichlorohydrin polymers in aqueous solution. **Carbohydrate Polymers**, v. 136, p. 329–340, 2016.
169. ULLAH, F.; OTHMAN, M. B. H.; JAVED, F. *et al.* Classification, processing and application of hydrogels: A review. **Materials Science and Engineering C**, v. 57, p. 414–433, 2015.
170. VALDES, T. I.; KREUTZER, D.; MOUSSY, F. The chick chorioallantoic membrane as a novel in vivo model for the testing of biomaterials. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 62, n. 2, p. 273–282, 2002.
171. VENKATESAN, J.; LOWE, B.; ANIL, S. *et al.* Seaweed polysaccharides and their potential biomedical applications. **Starch/Staerke**, v. 67, n. 5–6, p. 381–390, 2015.
172. VROMAN, I.; TIGHZERT, L. Biodegradable polymers. **Materials**, v. 2, n. 2, p. 307–344, 2009.
173. WANG, L.; CAMPANELLA, O.; PATEL, B. *et al.* Preparation and sealing processing of sodium alginate based blending film. **Mathematical Problems in Engineering**, v. 2015, 2015.
174. WARD, I. M.; SWEENEY, J. The mechanical properties of polymers: general considerations. In: **Mechanical Properties of Solid Polymers**. 3^o edição. Ed. John Wiley & Sons, UK, 2012, cap. 2, p.19-29.
175. WESTWOOD M.; JONES, D. S. Drug release from bioresorbable materials. In: BUCHANAN, F. **Degradation rate of bioresorbable materials: Prediction and evaluation**. Ed. CRC Press, Washington, 2008, cap. 14. p. 357-385.
176. WILLIAMS, P. A.; CAMPBELL, K. T.; SILVA, E. A. Alginate hydrogels of varied molecular weight distribution enable sustained release of sphingosine-1-phosphate and promote angiogenesis. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 106, n. 1, p. 138–146, 2018.

177. WORK, W. J.; HORIE, K.; HESS, M. *et al.* Definitions of terms related to polymer blends, composites, and multiphase polymeric materials (IUPAC Recommendations 2004). **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n. 11, p. 1985–2007, 2004.
178. WU, Y.; QI, H.; SHI, C. *et al.* Preparation and adsorption behaviors of sodium alginate-based adsorbent-immobilized β -cyclodextrin and graphene oxide. **RSC Advances**, v. 7, n. 50, p. 31549–31557, 2017.
179. XIAO, R.; GRINSTAFF, M. W. Chemical synthesis of polysaccharides and polysaccharide mimetics. **Progress in Polymer Science**, v. 74, p. 78–116, 2017.
180. YADAV, M.; RHEE, K. Y.; PARK, S. J. Synthesis and characterization of graphene oxide/carboxymethylcellulose/ alginate composite blend films. **Carbohydrate Polymers**, v. 110, p. 18–25, 2014.
181. YANG, K. C.; WU, C. C.; CHENG, Y. H. *et al.* Chitosan/Gelatin Hydrogel Prolonged the Function of Insulinoma/Agarose Microspheres In Vivo During Xenogenic Transplantation. **Transplantation Proceedings**, v. 40, n. 10, p. 3623–3626, 2008.
182. YONEZAWA, U. G.; MOURA, M. R. DE; AOUADA, F. A. Estado da arte: um estudo sobre polímeros biodegradáveis na germinação e desenvolvimento de plantas. **Caderno de Ciências Agrárias**, v. 9, n. 2, p. 69–78, 2017.
183. ZARZYCKI, R.; MODRZEJEWSKA, Z.; NAWROTEK, K. Drug release from hydrogel matrices. **Ecological Chemistry and Engineering**, v. 17, n. 2, p. 117–136, 2010.
184. ZHAO, X. *et al.* Preparation of peracetic acid from hydrogen peroxide: experimentation and modeling. **Chinese Journal of Process Engineering**, v. 8, n. 1, p. 35–41.
185. ZHAO, X. H.; HE, X.; XIE, S. *et al.* Preparation and Properties of Sodium Carboxymethyl Cellulose-Hyaluronic Acid-Carboxymethyl Chitosan Blend. **Applied Mechanics and Materials**, v. 20–23, p. 1157–1161, 2010.

7 APÊNDICES

7.1 Fluxograma dos processos de execução das atividades de formação dos filmes

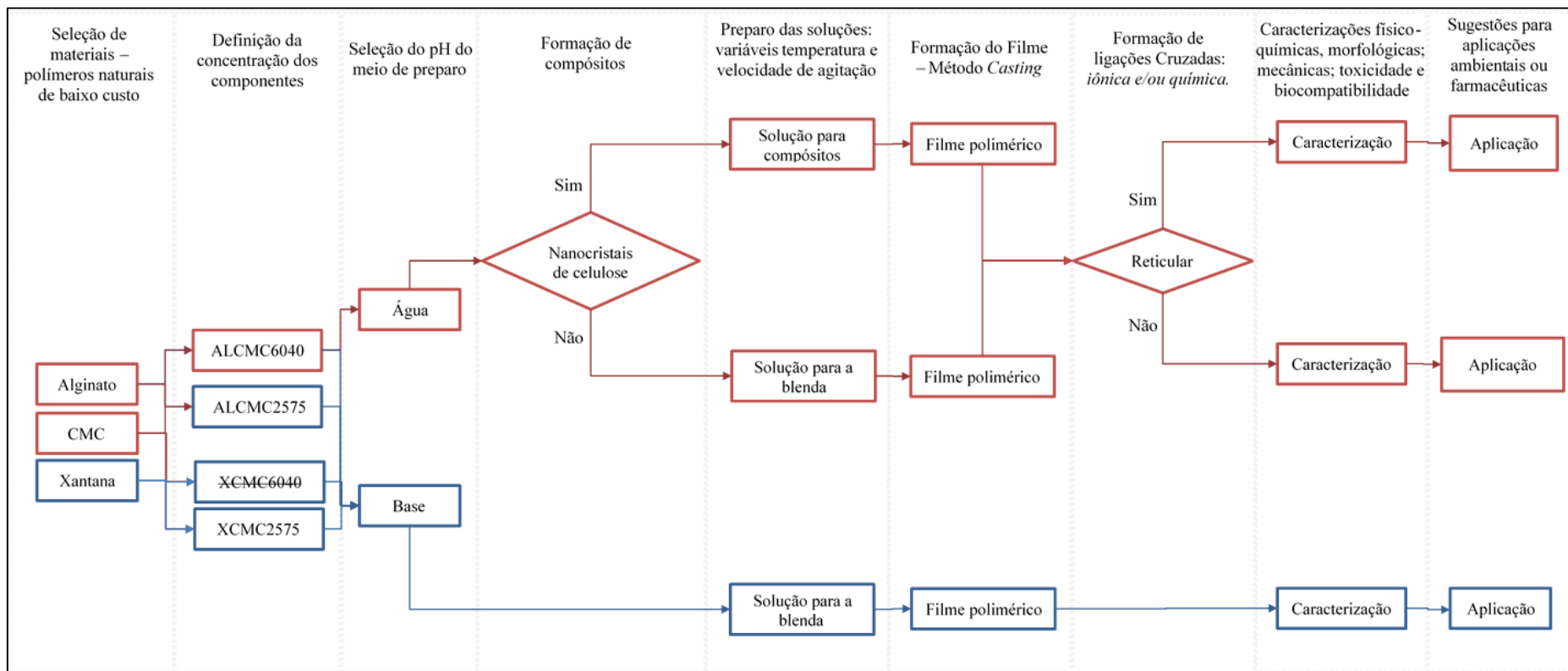


FIGURA 51: Fluxograma da execução do planejamento das atividades para a formação dos filmes e suas caracterizações

Fonte: Próprio autor

7.2 Análise da distribuição de massa dos polissacarídeos

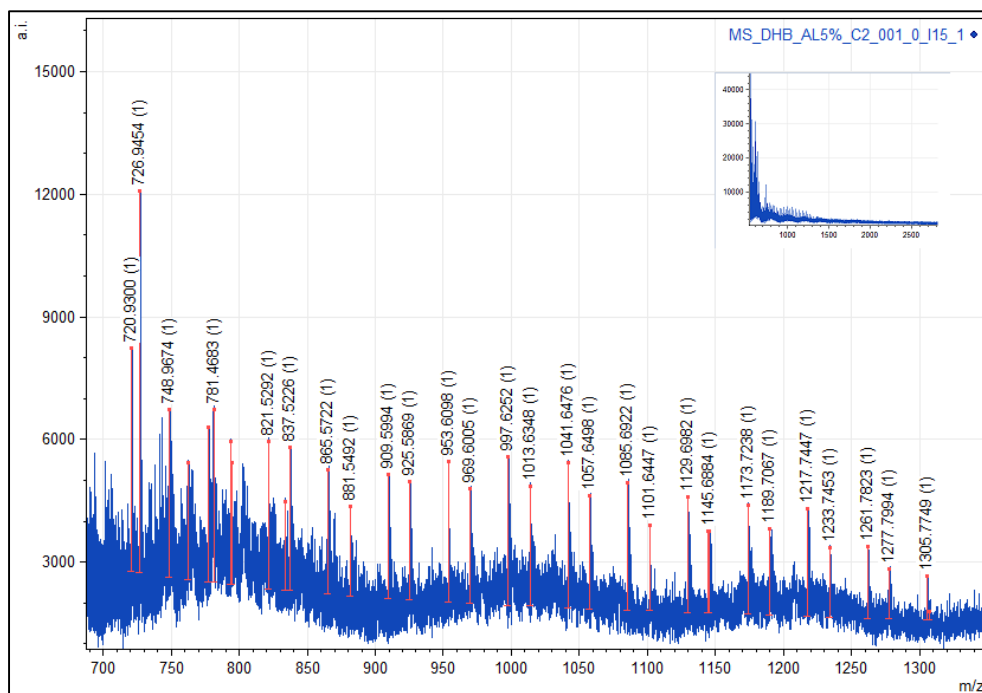


FIGURA 52: Espectro de massas obtido por MALDI-TOF (no modo negativo) para o polissacarídeo alginato

TABELA 12:

Distribuição da massa molar do alginato obtida por MALDI-TOF no modo negativo

Faixa de massa do polímero	Fração molar	$\sum_i N_i m_i$	$\sum_i N_i m_i^2$
700 - 800	0,11	84,11	65966,72
800 - 900	0,18	154,07	130518,87
900 - 1000	0,23	221,11	210713,84
1000 - 1100	0,18	190,99	200400,45
1100 - 1200	0,17	198,21	227578,86
1200 - 1300	0,11	133,45	165686,44
1300 - 1400	0,02	20,98	27370,73

Fonte: Próprio autor

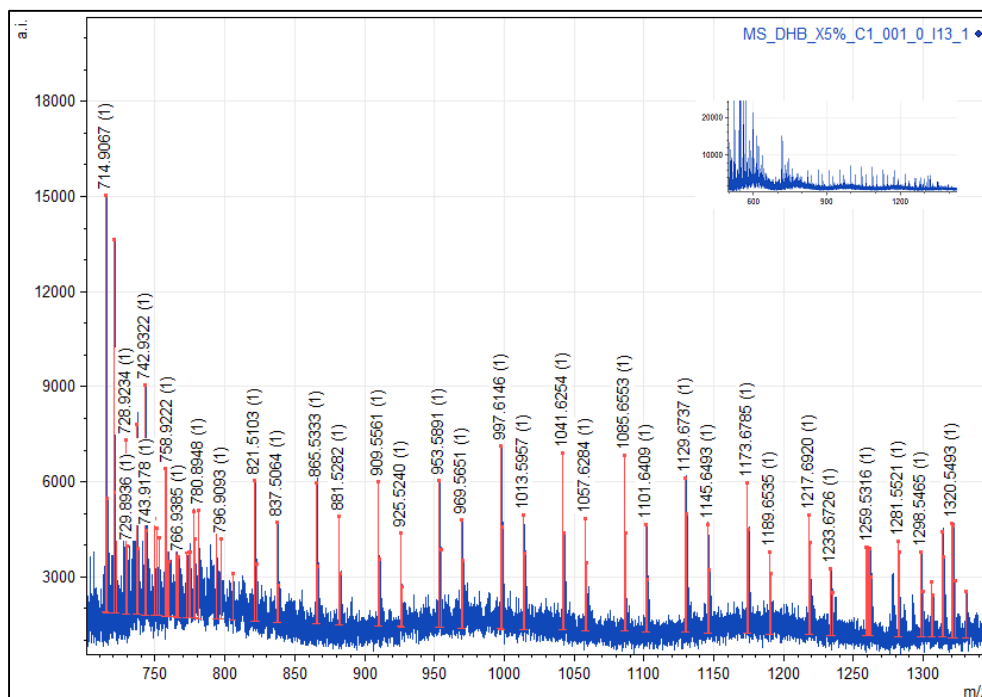


FIGURA 53: Espectro de massas obtido por MALDI-TOF (no modo negativo) para o polissacarídeo Xantana

TABELA 13:

Distribuição da massa molar da Xantana obtida por MALDI-TOF no modo negativo

Faixa de massa do polímero	Fração molar	$\sum_i N_i m_i$	$\sum_i N_i m_i^2$
700 - 800	0,31	236,56	178579,67
800 - 900	0,10	83,84	71351,22
900 - 1000	0,15	140,22	134089,88
1000 - 1100	0,13	137,68	144848,23
1100 - 1200	0,14	163,73	187932,03
1200 - 1300	0,11	138,84	174491,07
1300 - 1400	0,06	74,57	97901,17

Fonte: Próprio autor

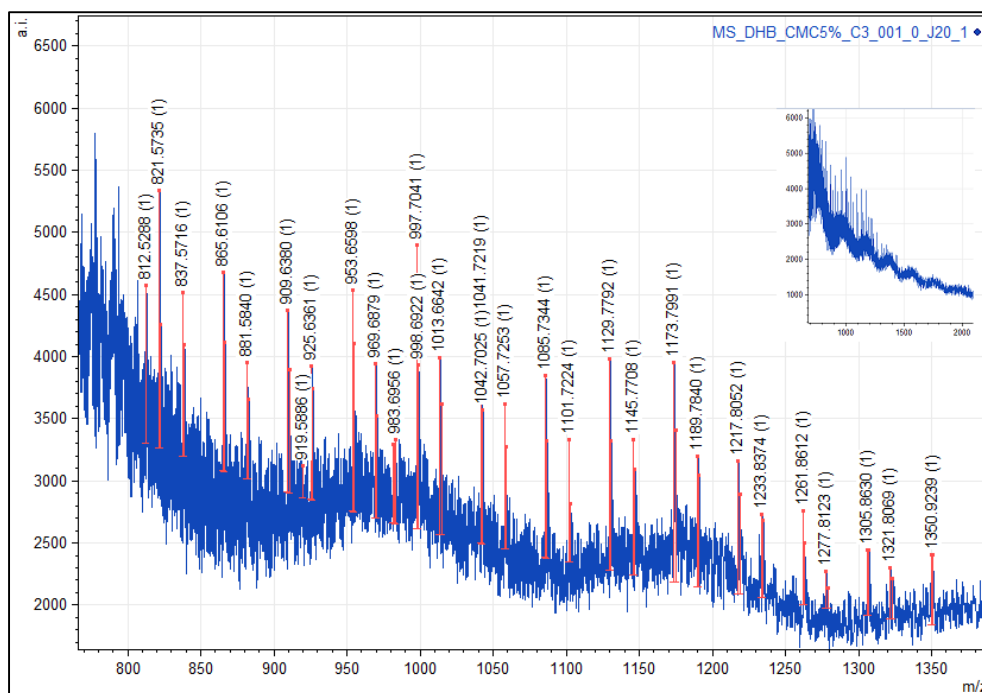


FIGURA 54: Espectro de massas obtido por MALDI-TOF (no modo negativo) para o polissacarídeo carboximetilcelulose

TABELA 14:

Distribuição da massa molar da Carboximetilcelulose obtida por MALDI-TOF no modo negativo

Faixa de massa do polímero	Fração molar	$\sum_i N_i m_i$	$\sum_i N_i m_i^2$
800 - 900	0,19	156,72	132817,61
900 - 1000	0,26	245,93	235187,94
1000 - 1100	0,19	199,60	209332,85
1100 - 1200	0,22	248,07	285635,30
1200 - 1300	0,09	117,55	145630,77
1300 - 1400	0,06	75,01	99509,13

Fonte: Próprio autor

7.3 Espectros de infravermelho, Difractogramas e Curvas de TG e DSC dos reagentes precursores deste trabalho

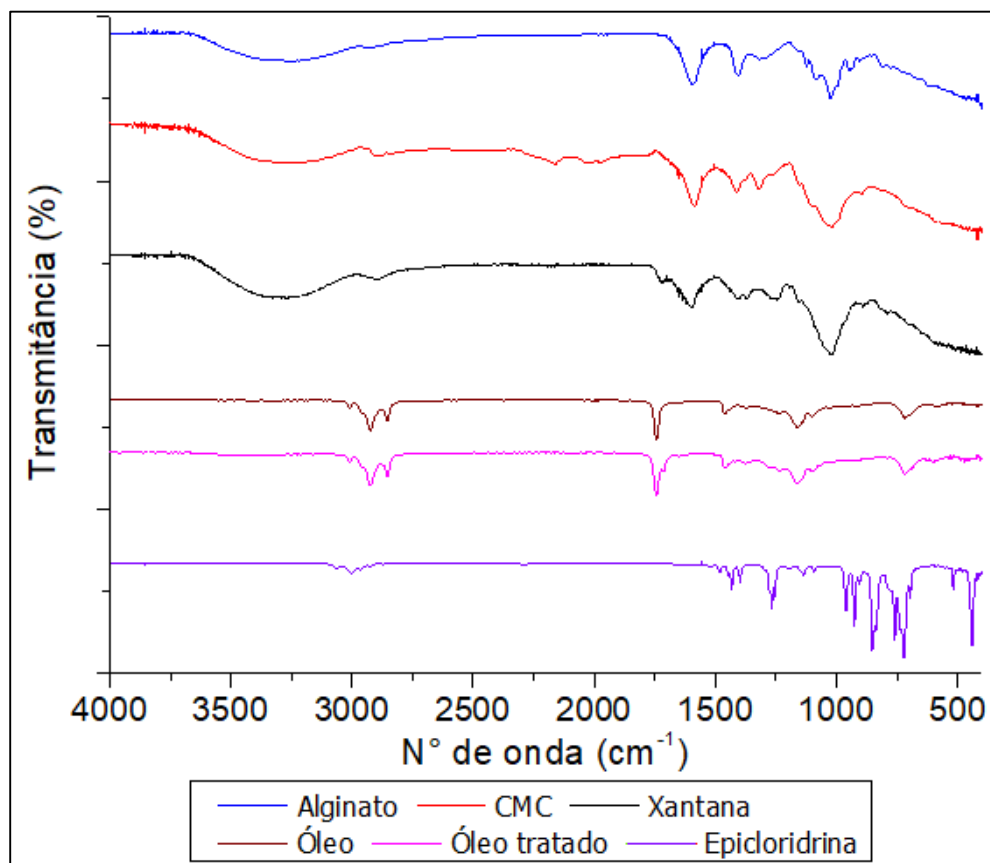


Figura 55: Espectros de Infravermelho dos reagentes utilizados neste trabalho

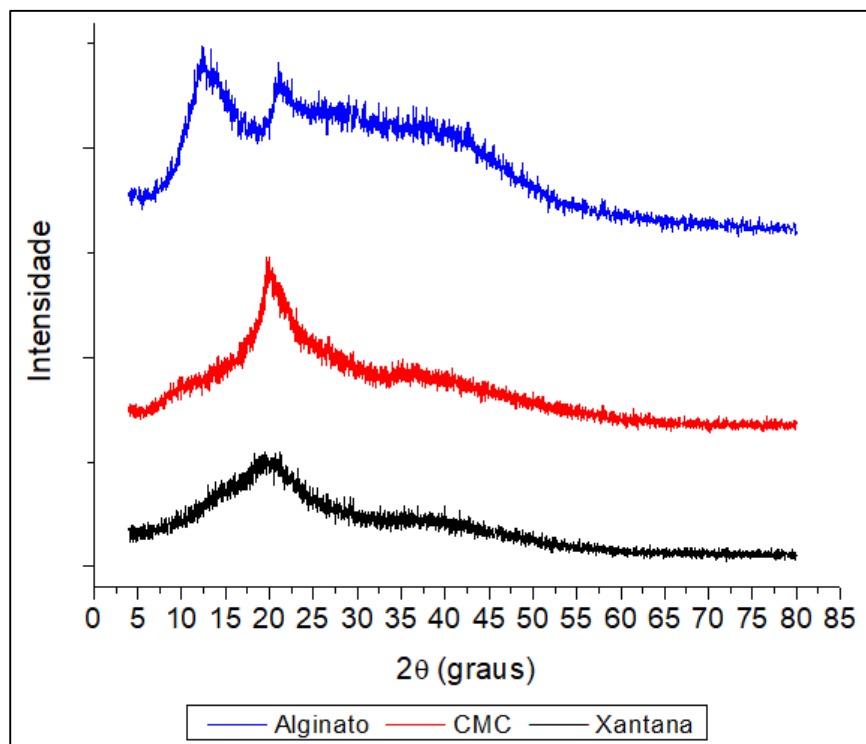


Figura 56: Difratogramas dos polissacarídeos utilizados neste trabalho

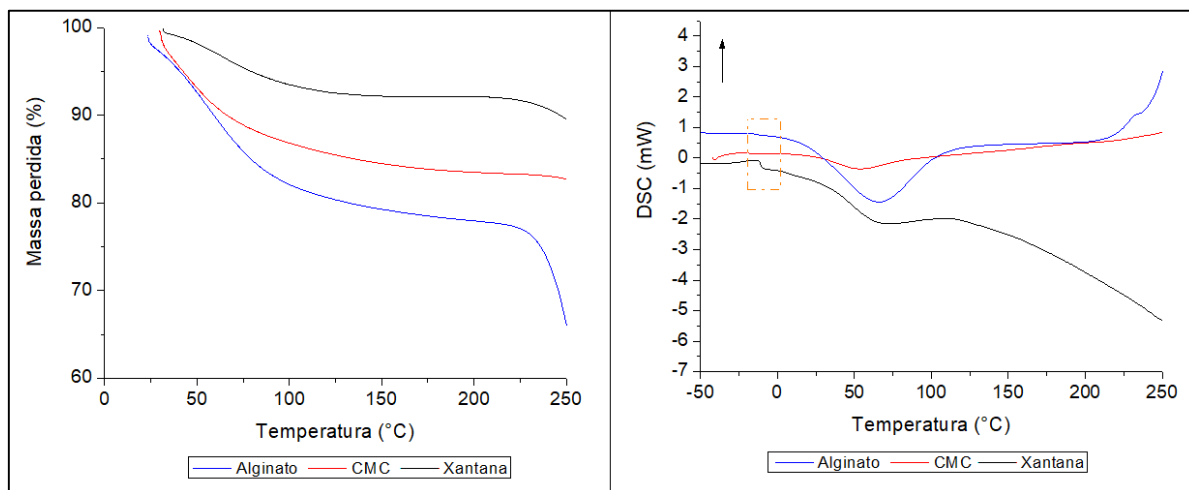


FIGURA 57: Análises térmicas. Curvas de TG e DSC dos polissacarídeos utilizados neste trabalho

7.4 Dados obtidos a partir das curvas de tensão X deformação para cada filme polimérico

TABELA 15:

Dados do módulo de elasticidade obtido para cada corpo de prova testado de cada amostra

	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
	E(GPa)	E(GPa)	E(GPa)	E(GPa)	E(GPa)
BASE6040 (5mm/min)	1,26 ± 0,02	1,21 ± 0,02	1,28 ± 0,02	1,22 ± 0,01	1,25 ± 0,02
Base2575 (5mm/min)	2,19 ± 0,02	2,39 ± 0,04	2,15 ± 0,03	2,17 ± 0,03	2,12 ± 0,02
XCMCBase2575 (5mm/min)	2,69 ± 0,02	2,74 ± 0,02	2,59 ± 0,02	2,04 ± 0,02	2,45 ± 0,01

Fonte: Próprio autor

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	2.414				
P value	0.6601				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	130.8	4	32.70		
Residual (within columns)	10950	750	14.60		
Total	11080	754			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
CP1 vs CP2	-0.1232	0.3961	No	ns	-1.337 to 1.091
CP1 vs CP3	0.3710	1.193	No	ns	-0.8428 to 1.585
CP1 vs CP4	1.007	3.240	No	ns	-0.2066 to 2.221
CP1 vs CP5	-0.02647	0.08515	No	ns	-1.240 to 1.187
CP2 vs CP3	0.4942	1.589	No	ns	-0.7197 to 1.708
CP2 vs CP4	1.130	3.636	No	ns	-0.08339 to 2.344
CP2 vs CP5	0.09669	0.3110	No	ns	-1.117 to 1.311
CP3 vs CP4	0.6363	2.046	No	ns	-0.5776 to 1.850
CP3 vs CP5	-0.3975	1.278	No	ns	-1.611 to 0.8163
CP4 vs CP5	-1.034	3.325	No	ns	-2.248 to 0.1801

FIGURA 58: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	1.382				
P value	0.8474				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	1.693	4	0.4233		
Residual (within columns)	159.8	765	0.2089		
Total	161.5	769			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
CP1 vs CP2	0.1201	3.261	No	ns	-0.02366 to 0.2639
CP1 vs CP3	0.02638	0.7163	No	ns	-0.1174 to 0.1701
CP1 vs CP4	0.08743	2.374	No	ns	-0.05634 to 0.2312
CP1 vs CP5	0.1073	2.915	No	ns	-0.03643 to 0.2511
CP2 vs CP3	-0.09373	2.545	No	ns	-0.2375 to 0.05004
CP2 vs CP4	-0.03268	0.8874	No	ns	-0.1764 to 0.1111
CP2 vs CP5	-0.01277	0.3467	No	ns	-0.1565 to 0.1310
CP3 vs CP4	0.06105	1.658	No	ns	-0.08272 to 0.2048
CP3 vs CP5	0.08096	2.198	No	ns	-0.06281 to 0.2247
CP4 vs CP5	0.01991	0.5407	No	ns	-0.1239 to 0.1637

FIGURA 59: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base6040 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	1.849				
P value	0.7636				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	0.6956	4	0.1739		
Residual (within columns)	104.4	445	0.2346		
Total	105.1	449			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
CP1 vs CP2	-0.07770	1.522	No	ns	-0.2774 to 0.1220
CP1 vs CP3	-0.01555	0.3046	No	ns	-0.2152 to 0.1841
CP1 vs CP4	-0.08337	1.633	No	ns	-0.2830 to 0.1163
CP1 vs CP5	-0.09775	1.915	No	ns	-0.2974 to 0.1019
CP2 vs CP3	0.06214	1.217	No	ns	-0.1375 to 0.2618
CP2 vs CP4	-0.005675	0.1111	No	ns	-0.2053 to 0.1940
CP2 vs CP5	-0.02005	0.3928	No	ns	-0.2197 to 0.1796
CP3 vs CP4	-0.06782	1.328	No	ns	-0.2675 to 0.1318
CP3 vs CP5	-0.08220	1.610	No	ns	-0.2818 to 0.1175
CP4 vs CP5	-0.01438	0.2816	No	ns	-0.2140 to 0.1853

FIGURA 60: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base2575 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	8.627				
P value	0.0711				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	4.862	4	1.216		
Residual (within columns)	197.9	505	0.3919		
Total	202.8	509			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
CP1 vs CP2	0.0001346	0.002171	No	ns	-0.2422 to 0.2424
CP1 vs CP3	-0.02808	0.4530	No	ns	-0.2704 to 0.2142
CP1 vs CP4	0.1887	3.045	No	ns	-0.05355 to 0.4310
CP1 vs CP5	0.1890	3.050	No	ns	-0.05328 to 0.4313
CP2 vs CP3	-0.02822	0.4552	No	ns	-0.2705 to 0.2141
CP2 vs CP4	0.1886	3.043	No	ns	-0.05368 to 0.4309
CP2 vs CP5	0.1889	3.047	No	ns	-0.05341 to 0.4312
CP3 vs CP4	0.2168	3.498	No	ns	-0.02547 to 0.4591
CP3 vs CP5	0.2171	3.503	No	ns	-0.02520 to 0.4594
CP4 vs CP5	0.0002685	0.004331	No	ns	-0.2420 to 0.2426

FIGURA 61: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra XCMCBase2575 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

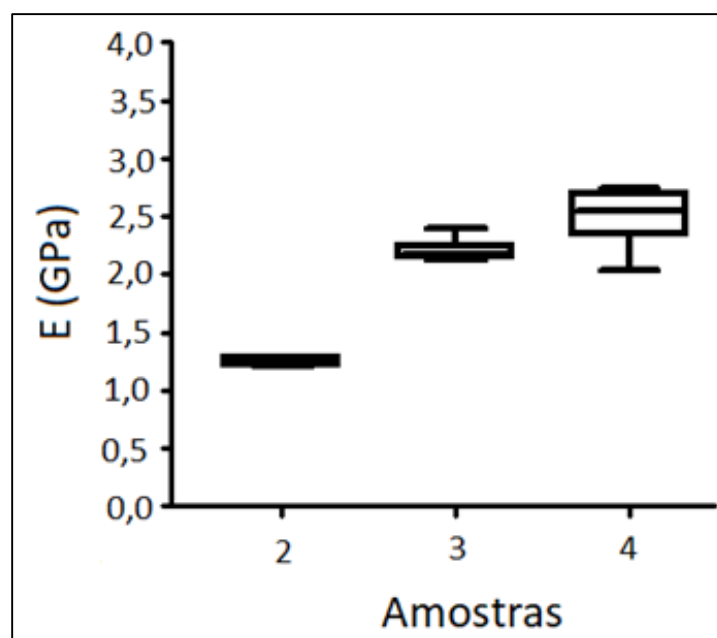


FIGURA 62: Gráfico *boxplot* dos módulos de elasticidade para cada amostra: 2- Base6040 (5mm/min); 3- Base2575 (5mm/min); 4-XCMCBase2575 (5mm/min)

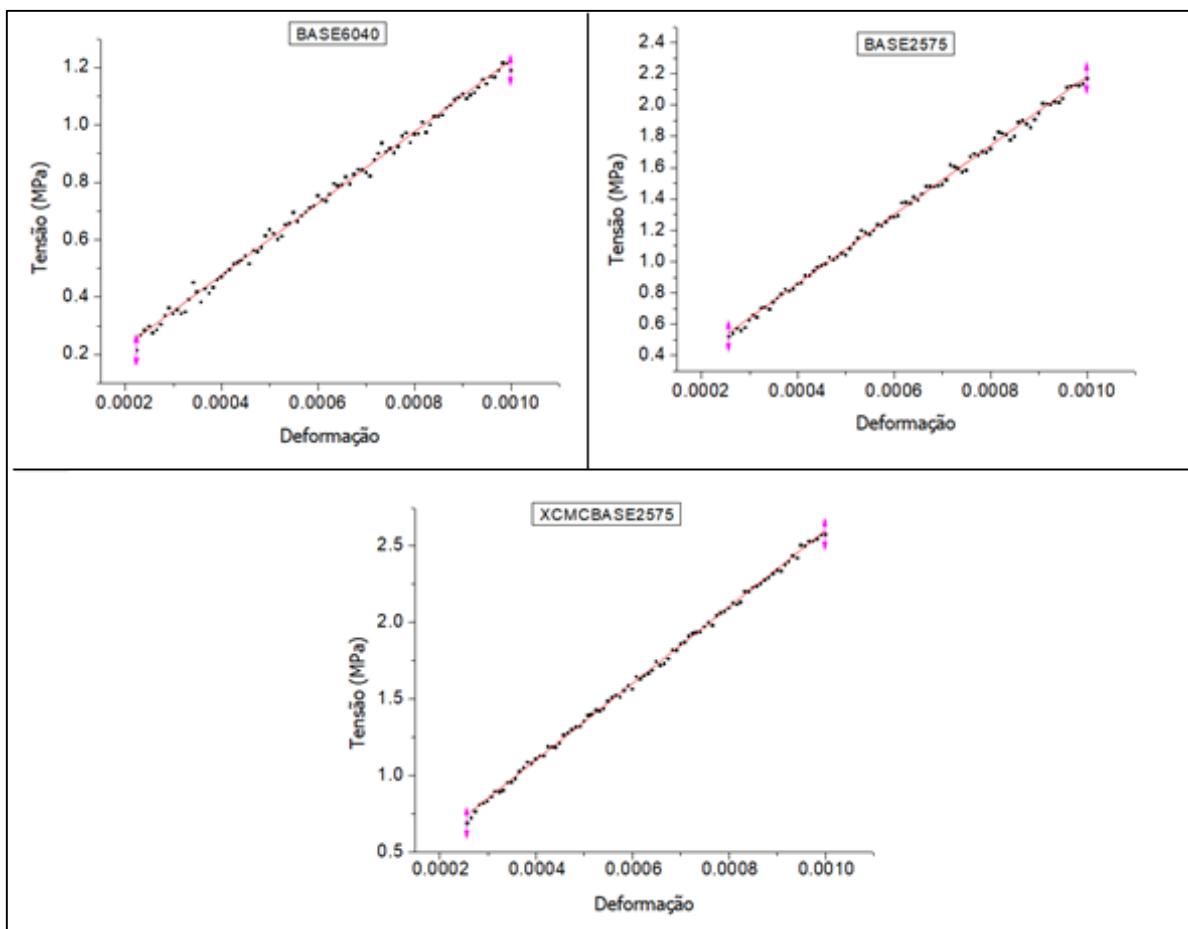


FIGURA 63: Ajuste linear para obtenção do módulo de elasticidade dos filmes poliméricos. Para todos os casos os resíduos tiveram a sua normalidade constatada, segundo o teste KS a um nível de significância de 0,05

TABELA 16:

Dados da equação da reta obtida a partir do comportamento médio dos filmes durante o ensaio de tração

	Inclinação	Erro Padrão	Intercepto	Erro Padrão	R ²
Base6040	1250,57726	8,33531	-0,02386	0,00543	0,99589
Base2575	2206,71002	11,93131	-0,02251	0,00792	0,9974
XCMCBase2575	2523,19814	8,01527	0,08508	0,00503	0,99898

TABELA 17:

Dados Médias da região linear selecionada para o gráfico de tensão x deformação

Base6040		Base2575		XCMCBase2575	
Deformação	Tensão (MPa)	Deformação	Tensão (MPa)	Deformação	Tensão (MPa)
2,57E-04	0,27688	2,57E-04	0,52474	2,57E-04	0,69049
2,65E-04	0,28713	2,65E-04	0,54506	2,65E-04	0,72429
2,73E-04	0,30602	2,73E-04	0,57589	2,73E-04	0,76723
2,82E-04	0,33729	2,82E-04	0,55961	2,82E-04	0,81085
2,90E-04	0,36317	2,90E-04	0,58096	2,90E-04	0,82140
2,98E-04	0,34324	2,98E-04	0,62884	2,98E-04	0,83336

3,07E-04	0,35770	3,07E-04	0,66110	3,07E-04	0,86383
3,15E-04	0,34317	3,15E-04	0,64575	3,15E-04	0,89715
3,23E-04	0,34917	3,23E-04	0,70509	3,23E-04	0,89474
3,32E-04	0,39231	3,32E-04	0,71084	3,32E-04	0,90667
3,40E-04	0,45148	3,40E-04	0,69710	3,40E-04	0,95565
3,48E-04	0,41915	3,48E-04	0,74358	3,48E-04	0,95958
3,57E-04	0,38312	3,57E-04	0,76920	3,57E-04	0,98236
3,65E-04	0,43088	3,65E-04	0,79275	3,65E-04	1,02753
3,73E-04	0,41522	3,73E-04	0,82508	3,73E-04	1,05530
3,82E-04	0,43411	3,82E-04	0,81537	3,82E-04	1,09024
3,90E-04	0,46065	3,90E-04	0,82955	3,90E-04	1,08052
3,98E-04	0,47206	3,98E-04	0,85887	3,98E-04	1,10960
4,07E-04	0,48588	4,07E-04	0,86428	4,07E-04	1,12970
4,15E-04	0,49695	4,15E-04	0,91283	4,15E-04	1,13112
4,23E-04	0,51686	4,23E-04	0,91344	4,23E-04	1,19085
4,32E-04	0,52197	4,32E-04	0,94173	4,32E-04	1,18787
4,40E-04	0,52917	4,40E-04	0,96657	4,40E-04	1,18565
4,48E-04	0,54477	4,48E-04	0,97727	4,48E-04	1,21332
4,57E-04	0,51698	4,57E-04	0,98764	4,57E-04	1,26777
4,65E-04	0,56387	4,65E-04	1,03060	4,65E-04	1,28086
4,73E-04	0,55827	4,73E-04	1,01407	4,73E-04	1,30175
4,82E-04	0,57509	4,82E-04	1,03059	4,82E-04	1,32044
4,90E-04	0,61518	4,90E-04	1,05760	4,90E-04	1,32378
4,98E-04	0,63686	4,98E-04	1,04628	4,98E-04	1,35818
5,07E-04	0,62299	5,07E-04	1,08287	5,07E-04	1,39425
5,15E-04	0,60307	5,15E-04	1,11756	5,15E-04	1,40269
5,23E-04	0,61376	5,23E-04	1,15254	5,23E-04	1,43015
5,32E-04	0,65350	5,32E-04	1,20182	5,32E-04	1,42480
5,40E-04	0,65811	5,40E-04	1,18664	5,40E-04	1,44008
5,48E-04	0,69629	5,48E-04	1,17468	5,48E-04	1,48950
5,57E-04	0,66436	5,57E-04	1,20130	5,57E-04	1,51185
5,65E-04	0,68435	5,65E-04	1,23760	5,65E-04	1,52717
5,73E-04	0,69777	5,73E-04	1,23081	5,73E-04	1,51572
5,82E-04	0,71286	5,82E-04	1,25445	5,82E-04	1,55921
5,90E-04	0,71903	5,90E-04	1,28528	5,90E-04	1,59150
5,98E-04	0,75481	5,98E-04	1,28724	5,98E-04	1,56843
6,07E-04	0,74035	6,07E-04	1,29438	6,07E-04	1,64791
6,15E-04	0,73571	6,15E-04	1,37691	6,15E-04	1,63288
6,23E-04	0,75914	6,23E-04	1,38041	6,23E-04	1,65570
6,32E-04	0,79712	6,32E-04	1,37517	6,32E-04	1,66801
6,40E-04	0,78895	6,40E-04	1,41330	6,40E-04	1,68870
6,48E-04	0,79184	6,48E-04	1,39646	6,48E-04	1,74718
6,57E-04	0,82002	6,57E-04	1,43481	6,57E-04	1,72156
6,65E-04	0,79565	6,65E-04	1,48406	6,65E-04	1,73254

6,73E-04	0,82932	6,73E-04	1,48286	6,73E-04	1,76419
6,82E-04	0,84611	6,82E-04	1,48083	6,82E-04	1,82452
6,90E-04	0,84435	6,90E-04	1,48705	6,90E-04	1,81981
6,98E-04	0,83495	6,98E-04	1,49453	6,98E-04	1,86306
7,07E-04	0,82311	7,07E-04	1,52425	7,07E-04	1,87241
7,15E-04	0,88067	7,15E-04	1,62121	7,15E-04	1,91492
7,23E-04	0,90225	7,23E-04	1,60733	7,23E-04	1,93058
7,32E-04	0,93827	7,32E-04	1,59687	7,32E-04	1,93578
7,40E-04	0,90889	7,40E-04	1,57303	7,40E-04	1,93943
7,48E-04	0,91970	7,48E-04	1,58725	7,48E-04	1,97457
7,57E-04	0,90446	7,57E-04	1,67407	7,57E-04	2,00012
7,65E-04	0,92543	7,65E-04	1,69150	7,65E-04	1,98332
7,73E-04	0,96234	7,73E-04	1,68299	7,73E-04	2,04637
7,82E-04	0,97327	7,82E-04	1,70382	7,82E-04	2,06407
7,90E-04	0,93912	7,90E-04	1,70042	7,90E-04	2,07815
7,98E-04	0,96821	7,98E-04	1,72359	7,98E-04	2,09728
8,07E-04	0,96995	8,07E-04	1,78916	8,07E-04	2,12838
8,15E-04	1,01099	8,15E-04	1,83187	8,15E-04	2,12043
8,23E-04	0,97444	8,23E-04	1,82096	8,23E-04	2,13404
8,32E-04	1,00228	8,32E-04	1,81505	8,32E-04	2,20630
8,40E-04	1,03067	8,40E-04	1,77887	8,40E-04	2,20387
8,48E-04	1,03163	8,48E-04	1,80166	8,48E-04	2,23113
8,57E-04	1,03614	8,57E-04	1,89442	8,57E-04	2,23984
8,65E-04	1,06079	8,65E-04	1,90539	8,65E-04	2,25637
8,73E-04	1,07005	8,73E-04	1,88119	8,73E-04	2,27960
8,82E-04	1,09022	8,82E-04	1,85977	8,82E-04	2,29678
8,90E-04	1,09834	8,90E-04	1,91028	8,90E-04	2,32043
8,98E-04	1,11009	8,98E-04	1,95109	8,98E-04	2,34603
9,07E-04	1,09300	9,07E-04	2,01407	9,07E-04	2,34095
9,15E-04	1,10484	9,15E-04	2,01043	9,15E-04	2,37910
9,23E-04	1,11414	9,23E-04	2,00482	9,23E-04	2,40036
9,32E-04	1,13172	9,32E-04	2,02462	9,32E-04	2,43845
9,40E-04	1,16036	9,40E-04	2,01737	9,40E-04	2,42447
9,48E-04	1,14503	9,48E-04	2,04527	9,48E-04	2,50775
9,57E-04	1,16990	9,57E-04	2,11691	9,57E-04	2,50169
9,65E-04	1,16836	9,65E-04	2,12391	9,65E-04	2,53480
9,73E-04	1,19068	9,73E-04	2,12882	9,73E-04	2,53307
9,82E-04	1,21693	9,82E-04	2,12516	9,82E-04	2,54789
9,90E-04	1,21631	9,90E-04	2,13866	9,90E-04	2,57574
9,98E-04	1,19189	9,98E-04	2,17347	9,98E-04	2,57921

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	40.93				
P value	P<0.0001				
P value summary	***				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	38.51	2	19.26		
Residual (within columns)	53.61	267	0.2008		
Total	92.12	269			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
Base6040 vs Base2575	-0.6010	12.73	Yes	***	-0.7594 to -0.4426
Base6040 vs XCMCBase2575	-0.9096	19.26	Yes	***	-1.068 to -0.7512
Base2575 vs XCMCBase2575	-0.3086	6.533	Yes	***	-0.4670 to -0.1502

FIGURA 64: Resultado da análise estatística ANOVA e comparação entre os filmes preparados em meio básico. Esse resultado indica que, segundo o teste de Tukey, as amostras tiveram o comportamento médio para o módulo de elasticidade diferente entre si, a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

TABELA 18:

Dados de limite de resistência à tração (LRT) dos corpos de prova de cada amostra

	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
	LRT(MPa)	LRT(MPa)	LRT(MPa)	LRT(MPa)	LRT(MPa)
BASE6040 (5mm/min)	19,1	19,2	20,1	17,9	10,9
Base2575 (5mm/min)	26,9	29,3	24,1	32,3	27,8
XCMCBase2575 (5mm/min)	23,9	33,9	28,6	38,7	24,0

*Os dados em destaque indicam que as amostras romperam bem antes em relação às outras.

**A exceção da amostra Base 6040 que apresentou um *outlier*, os demais dados foram considerados normais segundo o teste KS de normalidade dos dados a um nível de significância de 0,05.

Fonte: Próprio autor

7.5 Resultados obtidos para o teste de permeabilidade ao vapor de água para cada filme



FIGURA 65: Foto dos recipientes após a realização do teste de WVP

Fonte: Próprio autor

TABELA 19:

Dados da pressão de vapor e dos insumos para análise de permeação do vapor de água

Pressão de vapor de saturação (Pa)	2613,11
Diâmetro do disco (mm)	45
Massa de cloreto de cálcio (g)	10
Temperatura do dia (°C)	21,8
Altura da lata (mm)	15
Diâmetro da lata (mm)	54
Umidade relativa dentro do dessecador	0,65

Fonte: Próprio autor

TABELA 20:

Dados da média das variações das massas obtidas em função do tempo para o cálculo da transmitância do vapor

Tempo (h)	Dummy		Neutro6040		Base6040		Base2575		XCMCBase2575	
	Média da variação das massas (mg)	Desvio Padrão	Média da variação das massas (mg)	Desvio Padrão	Média da variação das massas (mg)	Desvio Padrão	Média da variação das massas (mg)	Desvio Padrão	Média da variação das massas (mg)	Desvio Padrão
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,5	3,73	1,19	26,73	2,49	12,63	2,71	5,73	2,27	12,10	5,35
3	6,73	1,21	55,57	3,59	22,23	6,06	10,80	4,16	24,87	8,90
4,5	9,83	1,88	90,57	5,61	33,60	1,39	16,23	5,48	39,57	12,20
6	13,77	2,21	139,27	10,40	47,80	3,50	22,30	6,26	56,60	17,64
7,5	17,87	3,32	186,43	15,15	59,80	2,34	28,60	5,79	79,40	21,24
9	21,07	3,25	221,13	18,17	68,67	5,03	33,30	7,79	94,17	22,31
10,5	25,23	4,30	276,53	18,05	81,90	3,65	42,10	8,17	122,17	25,27
12	28,53	5,67	313,37	20,67	91,47	5,31	48,77	9,57	139,70	31,59

Fonte: Próprio autor

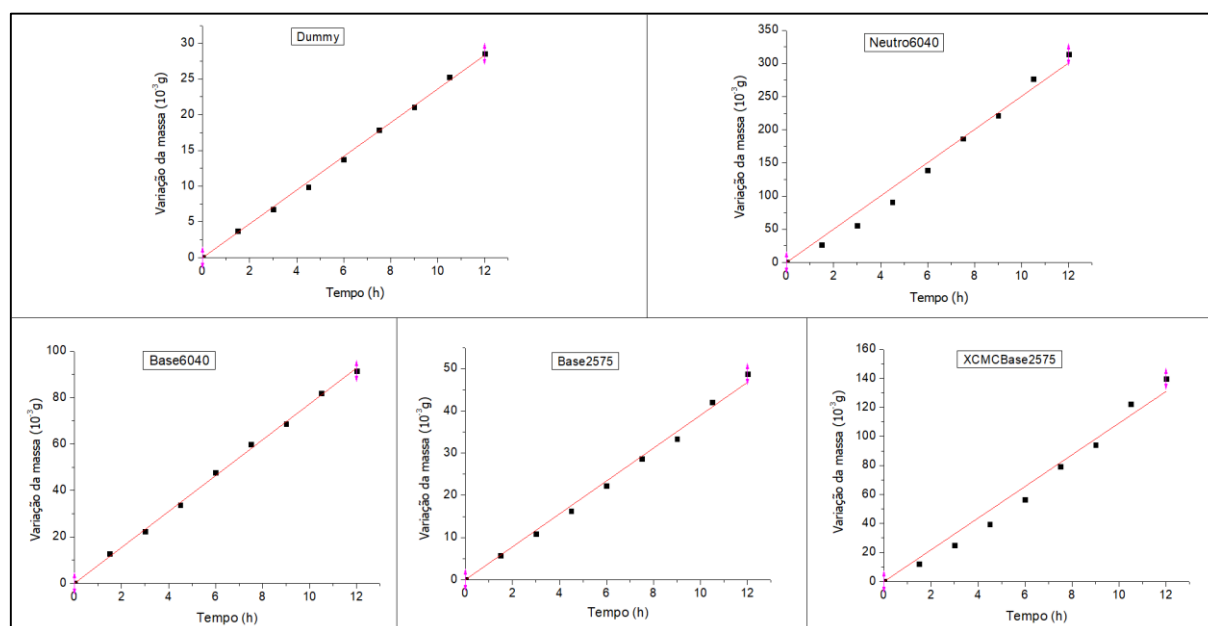


FIGURA 66: Análise da regressão linear das curvas de variação de massa em função do tempo para a análise de transmitância do vapor de água para o cloreto de cálcio. Para todos os casos os resíduos tiveram a sua normalidade constatada, segundo o teste KS a um nível de significância de 0,05

TABELA 21:

Dados obtidos a partir da curva de variação da massa em função do tempo

	Inclinação da reta	Desvio Padrão	R ²
<i>Dummy</i>	2,36	0,02	0,999
Neutro6040	25,06	0,63	0,994
Base6040	7,73	0,06	0,999
Base2575	3,90	0,06	0,997
XCMCBase2575	10,92	0,33	0,991

Fonte: Próprio autor

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.9073				
P value	0.6353				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	113.6	2	56.78		
Residual (within columns)	2381	24	99.21		
Total	2495	26			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	0.4444	0.1339	No	ns	-11.28 to 12.17
A vs C	-4.111	1.238	No	ns	-15.84 to 7.616
B vs C	-4.556	1.372	No	ns	-16.28 to 7.171

FIGURA 67: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra DUMMY indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.1722				
P value	0.9175				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	1761	2	880.7		
Residual (within columns)	298600	24	12440		
Total	300300	26			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	-19.78	0.5320	No	ns	-151.1 to 111.5
A vs C	-10.33	0.2779	No	ns	-141.7 to 121.0
B vs C	9.444	0.2540	No	ns	-121.9 to 140.8

FIGURA 68: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.06651				
P value	0.9673				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	116.1	2	58.04		
Residual (within columns)	24050	24	1002		
Total	24170	26			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	-0.3333	0.03159	No	ns	-37.61 to 36.94
A vs C	4.222	0.4001	No	ns	-33.05 to 41.49
B vs C	4.556	0.4317	No	ns	-32.72 to 41.83

FIGURA 69: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base6040 indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.8807				
P value	0.6438				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	541.8	2	270.9		
Residual (within columns)	6712	24	279.7		
Total	7254	26			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	10.60	1.902	No	ns	-9.089 to 30.29
A vs C	7.756	1.391	No	ns	-11.93 to 27.44
B vs C	-2.844	0.5103	No	ns	-22.53 to 16.84

FIGURA 70: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base2575 indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	1.290				
P value	0.5247				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	4632	2	2316		
Residual (within columns)	59360	24	2473		
Total	63990	26			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	10.81	0.6522	No	ns	-47.74 to 69.36
A vs C	31.57	1.904	No	ns	-26.98 to 90.12
B vs C	20.76	1.252	No	ns	-37.80 to 79.31

FIGURA 71: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra XCMCBase2575 indicando a homocedasticidade dos dados de ganho de massa em função do tempo a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	46.52				
P value	P<0.0001				
P value summary	***				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	98680	4	24670		
Residual (within columns)	129400	40	3234		
Total	228000	44			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
Dummy vs Neutro6040	-131.4	6.933	Yes	***	-208.0 to -54.86
Dummy vs Base6040	-32.37	1.708	No	ns	-108.9 to 44.19
Dummy vs Base2575	-9.008	0.4752	No	ns	-85.57 to 67.56
Dummy vs XCMCBase2575	-49.09	2.590	No	ns	-125.7 to 27.47
Neutro6040 vs Base6040	99.06	5.225	Yes	**	22.49 to 175.6
Neutro6040 vs Base2575	122.4	6.458	Yes	***	45.85 to 199.0
Neutro6040 vs XCMCBase2575	82.34	4.343	Yes	*	5.770 to 158.9
Base6040 vs Base2575	23.36	1.232	No	ns	-53.20 to 99.93
Base6040 vs XCMCBase2575	-16.72	0.8820	No	ns	-93.29 to 59.85
Base2575 vs XCMCBase2575	-40.08	2.114	No	ns	-116.6 to 36.48

FIGURA 72: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a comparação entre os filmes indicando que as amostras apresentaram um comportamento médio de ganho de massa em função do tempo diferente a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

7.6 Dados obtidos para o teste de intumescimento dos filmes produzidos

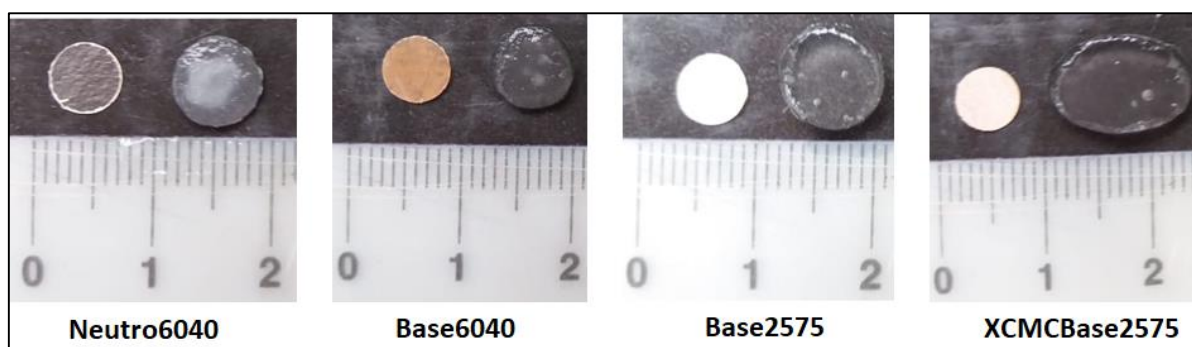


FIGURA 73: Teste de intumescimento dos filmes formados. Comparação da amostra seca e da amostra intumescida após 8h de análise

Fonte: Próprio autor

TABELA 22:

Dados do intumescimento médio de cada filme polimérico

Tempo	NEUTRO 6040		BASE 6040		BASE 2575		XCMCBASE 2575	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
0	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
0,5	494%	19%	513%	16%	1210%	64%	960%	151%
1	471%	58%	548%	18%	1510%	58%	1292%	146%
2	468%	18%	546%	25%	1764%	88%	1680%	137%
4	496%	28%	561%	53%	2029%	157%	2097%	104%
6	519%	47%	567%	83%	1867%	183%	2157%	97%
8	511%	43%	549%	82%	1669%	255%	2151%	100%
12	516%	41%	485%	109%	1603%	210%	2140%	117%
24	516%	43%	450%	135%			2139%	126%
48	504%	41%	380%	138%			2081%	192%

Todos os dados que originaram essa tabela foram normais segundo o teste KS de normalidade a um nível de significância de 0,05.

Fonte: Próprio autor

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.2393				
P value	0.9934				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	2.327	4	0.5817		
Residual (within columns)	117.0	45	2.601		
Total	119.4	49			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	-0.06061	0.1188	No	ns	-2.113 to 1.991
A vs C	-0.6042	1.185	No	ns	-2.656 to 1.448
A vs D	-0.2559	0.5017	No	ns	-2.308 to 1.796
A vs E	-0.3441	0.6747	No	ns	-2.396 to 1.708
B vs C	-0.5436	1.066	No	ns	-2.596 to 1.508
B vs D	-0.1953	0.3829	No	ns	-2.247 to 1.857
B vs E	-0.2835	0.5559	No	ns	-2.335 to 1.768
C vs D	0.3483	0.6830	No	ns	-1.704 to 2.400
C vs E	0.2601	0.5100	No	ns	-1.792 to 2.312
D vs E	-0.08821	0.1730	No	ns	-2.140 to 1.964

FIGURA 74: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.2554				
P value	0.9925				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	9.837	4	2.459		
Residual (within columns)	138.8	40	3.471		
Total	148.7	44			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	0.6691	1.077	No	ns	-1.839 to 3.177
A vs C	-0.3895	0.6272	No	ns	-2.898 to 2.119
A vs D	-0.1038	0.1672	No	ns	-2.612 to 2.404
A vs E	0.8270	1.332	No	ns	-1.681 to 3.335
B vs C	-1.059	1.705	No	ns	-3.567 to 1.450
B vs D	-0.7729	1.245	No	ns	-3.281 to 1.735
B vs E	0.1579	0.2543	No	ns	-2.350 to 2.666
C vs D	0.2857	0.4600	No	ns	-2.223 to 2.794
C vs E	1.216	1.959	No	ns	-1.292 to 3.725
D vs E	0.9308	1.499	No	ns	-1.577 to 3.439

FIGURA 75: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.2541				
P value	0.9926				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	29.03	4	7.258		
Residual (within columns)	1465	35	41.86		
Total	1494	39			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	-0.3559	0.1556	No	ns	-9.667 to 8.955
A vs C	0.05693	0.02489	No	ns	-9.254 to 9.368
A vs D	-1.871	0.8178	No	ns	-11.18 to 7.440
A vs E	-1.755	0.7672	No	ns	-11.07 to 7.556
B vs C	0.4129	0.1805	No	ns	-8.898 to 9.724
B vs D	-1.515	0.6622	No	ns	-10.83 to 7.796
B vs E	-1.399	0.6116	No	ns	-10.71 to 7.912
C vs D	-1.928	0.8427	No	ns	-11.24 to 7.383
C vs E	-1.812	0.7921	No	ns	-11.12 to 7.499
D vs E	0.1157	0.05057	No	ns	-9.195 to 9.427

FIGURA 76: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Base2575 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.09263				
P value	0.9990				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	42.24	4	10.56		
Residual (within columns)	2370	45	52.67		
Total	2413	49			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	2.660	1.159	No	ns	-6.574 to 11.89
A vs C	1.928	0.8400	No	ns	-7.306 to 11.16
A vs D	1.050	0.4576	No	ns	-8.184 to 10.28
A vs E	1.997	0.8701	No	ns	-7.237 to 11.23
B vs C	-0.7323	0.3191	No	ns	-9.966 to 8.502
B vs D	-1.610	0.7014	No	ns	-10.84 to 7.624
B vs E	-0.6633	0.2890	No	ns	-9.897 to 8.571
C vs D	-0.8775	0.3824	No	ns	-10.11 to 8.357
C vs E	0.06903	0.03008	No	ns	-9.165 to 9.303
D vs E	0.9466	0.4124	No	ns	-8.288 to 10.18

FIGURA 77: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra XCMCBase2575 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	21.46				
P value	P<0.0001				
P value summary	***				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	Yes				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	10810000	3	3602000		
Residual (within columns)	8001000	30	266700		
Total	18810000	33			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
Neutro6040 vs Base6040	-19.60	0.1089	No	ns	-711.6 to 672.4
Neutro6040 vs Base2575	-985.9	5.479	Yes	**	-1678 to -294.0
Neutro6040 vs XCMCBase2575	-1220	7.471	Yes	***	-1848 to -592.3
Base6040 vs Base2575	-966.3	4.951	Yes	**	-1717 to -215.8
Base6040 vs XCMCBase2575	-1201	6.671	Yes	***	-1893 to -508.6
Base2575 vs XCMCBase2575	-234.2	1.302	No	ns	-926.2 to 457.7

FIGURA 78: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a comparação entre os filmes indicando que as amostras apresentaram um comportamento médio de intumescimento diferente a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

7.7 Dados do ensaio de tração das amostras Neutro6040 e Nano6040

TABELA 23:

Dados do módulo de elasticidade (E) dos corpos de provas das amostras

	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
	E(GPa)	E(GPa)	E(GPa)	E(GPa)	E(GPa)
Neutro6040 (20mm/min)	$2,95 \pm 0,01$	$2,70 \pm 0,02$	$2,99 \pm 0,01$	$2,74 \pm 0,01$	$2,94 \pm 0,01$
Nano6040 (20mm/min)	$3,89 \pm 0,01$	$4,36 \pm 0,01$	$3,11 \pm 0,01$	$3,52 \pm 0,01$	$3,33 \pm 0,02$

Fonte: Próprio autor

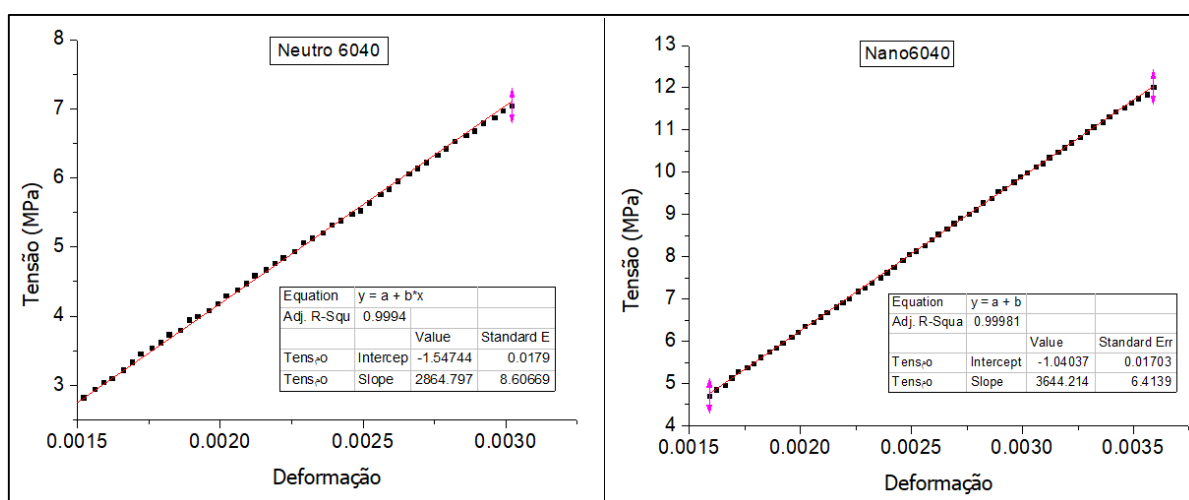


FIGURA 79: Ajuste linear para obtenção do módulo de elasticidade dos filmes poliméricos. Para todos os casos os resíduos tiveram a sua normalidade constatada, segundo o teste KS a um nível de significância de 0,05

TABELA 24:

Dados da equação da reta obtida a partir do comportamento médio dos filmes durante o ensaio de tração

	Inclinação	Erro Padrão	Intercepto	Erro Padrão	R ²
Neutro6040	2864,79781	8,60669	-1,54744	0,0179	0,99944
Nano6040	3644,21449	6,4139	-1,04037	0,0170	0,99981

TABELA 25:

Dados Médios da região linear selecionada para o gráfico de tensão x deformação

Neutro6040		Nano6040	
Deformação	Tensão (MPa)	Deformação	Tensão (MPa)
9,56E-4	112,653	0,00159	470,175
9,9E-4	120,262	0,00162	485,805
0,00102	129,039	0,00166	495,756
0,00106	143,154	0,00169	513,166
0,00109	152,321	0,00172	528,203
0,00112	163,238	0,00176	538,458
0,00116	170,086	0,00179	547,363
0,00119	181,687	0,00182	562,739
0,00122	193,774	0,00186	575,262
0,00126	208,193	0,00189	584,463
0,00129	214,172	0,00192	596,166
0,00132	221,556	0,00196	610,339
0,00136	23,357	0,00199	621,102
0,00139	24,548	0,00202	636,253
0,00142	254,489	0,00206	644,939
0,00146	262,578	0,00209	65,849
0,00149	273,115	0,00212	668,271
0,00152	282,528	0,00216	680,961
0,00156	294,553	0,00219	69,202
0,00159	304,102	0,00222	701,398
0,00162	310,244	0,00226	7,186
0,00166	322,584	0,00229	727,155
0,00169	333,658	0,00232	738,295
0,00172	345,756	0,00236	751,034
0,00176	353,929	0,00239	762,781
0,00179	361,929	0,00242	775,852
0,00182	373,795	0,00246	791,562
0,00186	37,975	0,00249	805,558
0,00189	394,763	0,00252	814,004
0,00192	400,355	0,00256	826,823
0,00196	408,364	0,00259	841,316
0,00199	418,044	0,00262	853,915
0,00202	429,886	0,00266	866,102
0,00206	438,643	0,00269	879,657
0,00209	447,402	0,00272	89,164
0,00212	458,831	0,00276	901,468
0,00216	467,723	0,00279	911,641
0,00219	477,019	0,00282	928,015
0,00222	484,759	0,00286	938,919
0,00226	494,163	0,00289	955,544

0,00229	506,651	0,00292	962,382
0,00232	512,893	0,00296	977,246
0,00236	521,306	0,00299	990,104
0,00239	532,495	0,00302	999,445
0,00242	538,648	0,00306	1,013,194
0,00246	547,688	0,00309	1,021,182
0,00249	552,846	0,00312	1,035,196
0,00252	564,325	0,00316	1,048,801
0,00256	576,033	0,00319	105,838
0,00259	584,334	0,00322	107,006
0,00262	595,748	0,00326	1,083,681
0,00266	606,673	0,00329	10,958
0,00269	613,922	0,00332	1,107,643
0,00272	622,886	0,00336	1,119,312
0,00276	633,286	0,00339	1,131,818
0,00279	642,722	0,00342	1,144,071
0,00282	65,307	0,00346	1,152,956
0,00286	661,815	0,00349	1,164,453
0,00289	668,403	0,00352	1,175,212
0,00292	679,623	0,00356	1,184,651
0,00296	687,021	0,00359	1,201,866
0,00299	697,244		
0,00302	704,178		

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	2.414				
P value	0.6601				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	130.8	4	32.70		
Residual (within columns)	10950	750	14.60		
Total	11080	754			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
CP1 vs CP2	-0.1232	0.3961	No	ns	-1.337 to 1.091
CP1 vs CP3	0.3710	1.193	No	ns	-0.8428 to 1.585
CP1 vs CP4	1.007	3.240	No	ns	-0.2066 to 2.221
CP1 vs CP5	-0.02647	0.08515	No	ns	-1.240 to 1.187
CP2 vs CP3	0.4942	1.589	No	ns	-0.7197 to 1.708
CP2 vs CP4	1.130	3.636	No	ns	-0.08339 to 2.344
CP2 vs CP5	0.09669	0.3110	No	ns	-1.117 to 1.311
CP3 vs CP4	0.6363	2.046	No	ns	-0.5776 to 1.850
CP3 vs CP5	-0.3975	1.278	No	ns	-1.611 to 0.8163
CP4 vs CP5	-1.034	3.325	No	ns	-2.248 to 0.1801

FIGURA 80: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	8.455				
P value	0.0763				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	17.91	4	4.477		
Residual (within columns)	1417	300	4.724		
Total	1435	304			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
CP1 vs CP2	-0.08704	0.3128	No	ns	-1.176 to 1.002
CP1 vs CP3	0.4312	1.550	No	ns	-0.6578 to 1.520
CP1 vs CP4	-0.3163	1.137	No	ns	-1.405 to 0.7727
CP1 vs CP5	-0.008976	0.03226	No	ns	-1.098 to 1.080
CP2 vs CP3	0.5182	1.862	No	ns	-0.5707 to 1.607
CP2 vs CP4	-0.2293	0.8239	No	ns	-1.318 to 0.8597
CP2 vs CP5	0.07807	0.2805	No	ns	-1.011 to 1.167
CP3 vs CP4	-0.7475	2.686	No	ns	-1.836 to 0.3415
CP3 vs CP5	-0.4402	1.582	No	ns	-1.529 to 0.6488
CP4 vs CP5	0.3073	1.104	No	ns	-0.7816 to 1.396

FIGURA 81: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Nano6040 indicando a homocedasticidade dos dados para o módulo de elasticidade a um nível de significância de 0,05. O resultado foi analisado pelo software Prisma® 5.0

TABELA 26:

Limite de resistência à tração (LRT) dos corpos de prova de cada uma das amostras.

	CP1	CP2	CP3	CP4	CP5
	LRT(MPa)	LRT(MPa)	LRT(MPa)	LRT(MPa)	LRT(MPa)
Neutro6040 (20mm/min)	33,7	31,0	44,6	39,7	44,1
Nano6040 (20mm/min)	55,7	35,7	43,3	49,6	43,4

Os dados em destaque correspondem aos pontos que romperam antes das outras amostras. Os dados foram considerados normais segundo o teste KS de normalidade dos dados a um nível de significância de 0,05.

Fonte: Próprio autor

7.8 Dados para o grau de intumescimento das amostras Neutro6040 e Nano6040

TABELA 27:

Dados do intumescimento médio dos filmes Neutro6040 e Nano6040

Tempo (h)	Neutro6040		Nano6040	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
0	0%	0%	0%	0%
0,5	520%	13%	414%	21%
1	509%	16%	475%	26%
2	510%	16%	512%	20%
4	521%	15%	520%	25%
8	516%	18%	529%	17%
12	524%	21%	543%	25%
24	514%	16%	541%	22%
48	528%	15%	544%	20%
72	522%	16%	548%	18%
120	525%	14%	554%	21%
168	515%	21%	553%	20%

Fonte: Próprio autor

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.05652				
P value	0.9721				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	0.8951	2	0.4476		
Residual (within columns)	80.24	33	2.431		
Total	81.13	35			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	0.3858	0.8572	No	ns	-1.177 to 1.949
A vs C	0.2083	0.4628	No	ns	-1.355 to 1.772
B vs C	-0.1775	0.3943	No	ns	-1.741 to 1.386

FIGURA 82: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Neutro6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.05652				
P value	0.9721				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	0.8951	2	0.4476		
Residual (within columns)	80.24	33	2.431		
Total	81.13	35			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
A vs B	0.3858	0.8572	No	ns	-1.177 to 1.949
A vs C	0.2083	0.4628	No	ns	-1.355 to 1.772
B vs C	-0.1775	0.3943	No	ns	-1.741 to 1.386

FIGURA 83: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para a amostra Nano6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

7.9 Dados do teste de viabilidade celular dos Filmes poliméricos

TABELA 28:

Dados obtidos de porcentagem de células vivas a partir do teste de viabilidade celular

Cel. Mesenquimais (%)		Cel. Osteoblastos (%)	
Neutro6040	Nano6040	Neutro6040	Nano6040
89,98	77,98	89,40	73,10
92,75	79,86	92,98	64,02
96,64	58,09	97,97	70,04

One-way analysis of variance					
P value	0.0036				
P value summary	**				
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes				
Number of groups	4				
F	10.64				
R squared	0.7995				
ANOVA Table	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	1568	3	522.8		
Residual (within columns)	393.2	8	49.15		
Total	1962	11			
Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
Neutro6040 (Mes) vs Neutro6040 (Ost)	-0.3212	0.07935	No	ns	-18.65 to 18.01
Neutro6040 (Mes) vs Nano6040 (Mes)	21.15	5.225	Yes	*	2.816 to 39.48
Neutro6040 (Mes) vs Nano6040 (Ost)	24.07	5.947	Yes	*	5.739 to 42.40
Neutro6040 (Ost) vs Nano6040 (Mes)	21.47	5.304	Yes	*	3.137 to 39.80
Neutro6040 (Ost) vs Nano6040 (Ost)	24.39	6.026	Yes	*	6.060 to 42.72
Nano6040 (Mes) vs Nano6040 (Ost)	2.923	0.7221	No	ns	-15.41 to 21.26

FIGURA 84: Resultado da análise estatística ANOVA obtida para as amostras de células contendo os materiais Neutro6040 e Nano6040 indicando a homocedasticidade dos dados de intumescimento a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

7.10 Dados dos testes iniciais para escolha da ordem de reticulação e tempo de análise

TABELA 29:

Proporção de nanocristais de celulose para a formação de compósitos

Qtde NCC (mL)	Qtde NCC (g)	Relação %m/m NCC/polímero
5	0,16	1,6
15	0,48	4,8
25	0,80	8
50	1,6	16

Fonte: próprio autor

A seleção preliminar da forma de reticulação foi obtida a partir dos testes de biodegradação, por 24h, das combinações listadas na Tabela 30.

TABELA 30:

Seleção da forma de reticulação empregada na amostra Neutro6040 – Teste preliminar

Tipo de reticulação	Agente Reticulante utilizado	Coloração da amostra
Física	Ca (2% massa de cálcio)	Branca Opaca
Física	Fe (2% massa de ferro)	Transparente
Física	Ca em seguida Fe	Marrom escura
Física	Fe em seguida Ca	Transparente
Química	Epicloridrina	Perdeu o formato original durante a reticulação
Física e química	Epicloridrina + Ca (juntas)	Branca opaca
Física e química	Epicloridrina+ Fe (juntos)	Perdeu o formato original durante a reticulação
Física e química	Epicloridrina+ Ca, em seguida Fe	Marrom Amarelado
Física e química com camada hidrofóbica	Ca seguido de Fe e do Óleo modificado in situ (óleo de linhaça, ácido acético, água oxigenada, ácido sulfúrico e PBr3)	Marrom Amarelado

Fonte: Próprio Autor

Após a seleção das amostras, optou-se por trabalhar com três sistemas de preparo, sendo eles: Reticulação física com íons Ca^{2+} e Fe^{3+} (amostras nomeadas de CAFE), reticulação física com camada hidrofóbica (amostras nomeadas de CAFEOLEO) e reticulação química e física utilizando epiclorigrina e os íons de cálcio de Ferro (amostras nomeadas de EPICAFE).

E assim, a partir dos testes de solubilidade em água de torneira, no qual foram testados 3 tempos de duração da reticulação (1h, 2h, 3h, sendo o dobro para o dobro de tempo para o cálcio, por ser mais comum na literatura), optou-se por aumentar o tempo de reticulação para 3h para amostras que sofreriam a reticulação física e 1,5h no máximo para amostras que sofreriam a reticulação química (a escolha desse tempo se deve à toxicidade da epiclorigrina).

7.11 Dados de intumescimento das amostras reticuladas

TABELA 31:

Dados médios da variação de massa das amostras reticuladas intumescidas

Tempo (h)	CAFE		NANOCAFE		CAFEOLEO		EPICAFE	
	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão
0	0	0	0	0	0	0	0,00	0
0,5	39	5	29	5	27	5	78	3
1	57	7	54	11	41	12	120	8
2	95	13	89	24	82	11	182	9
4	229	23	158	15	197	16	204	13
8	265	28	186	12	231	17	215	7
12	287	22	205	14	247	14	235	15
24	323	18	223	17	273	17	260	19
48	320	28	252	15	292	38	308	26
72	193	122	259	10	280	33	325	24
120			257	15			360	15
168			240	8			346	37

Fonte: Próprio autor

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	0.6882				
P value	0.8760				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	12410	3	4136		
Residual (within columns)	432900	36	12020		
Total	445300	39			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
1 (CAFE) vs 2 (NANOCAFE)	35.40	1.021	No	ns	-96.81 to 167.6
1 (CAFE) vs 3(CAFEOLEO)	13.87	0.3999	No	ns	-118.3 to 146.1
1 (CAFE) vs 4(EPICAFE)	-11.97	0.3451	No	ns	-144.2 to 120.2
2 (NANOCAFE) vs 3(CAFEOLEO)	-21.53	0.6210	No	ns	-153.7 to 110.7
2 (NANOCAFE) vs 4(EPICAFE)	-47.37	1.366	No	ns	-179.6 to 84.84
3(CAFEOLEO) vs 4(EPICAFE)	-25.83	0.7450	No	ns	-158.0 to 106.4

FIGURA 85: Análise da variância e comparação das médias, segundo o teste de Tukey, a partir do teste de intumescimento das amostras reticuladas, a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0. Dados analisados até 72h

7.12 Dados dos testes de degradação hidrolítica das amostras reticuladas

TABELA 32:

Dados médio de porcentagem de perda de massa por tempo de análise para cada uma das amostras reticuladas

Tempo (dias)	CAFE		NANOCAFE		CAFEOLEO		EPICAFE	
	Perda de massa (%)	Desvio Padrão	Perda de massa (%)	Desvio Padrão	Perda de massa (%)	Desvio Padrão	Perda de massa (%)	Desvio Padrão
3	14	1	7	0	5	4	28	9
7	35	2	27	2	16	7	46	4
14	35	1	33	2	18	8	45	6
21	41	1	31	8	54	2	45	1

Fonte: Próprio autor

One-way analysis of variance					
P value	0.3187				
P value summary	ns				
Are means signif. different? (P < 0.05)	No				
Number of groups	4				
F	1.303				
R squared	0.2457				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	786.7	3	262.2		
Residual (within columns)	2416	12	201.3		
Total	3203	15			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
1 (CAFE) vs 2 (NANOCAFE)	6.500	0.9162	No	ns	-23.29 to 36.29
1 (CAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	7.667	1.081	No	ns	-22.12 to 37.46
1 (CAFE) vs 4 (EPICAFE)	-10.00	1.410	No	ns	-39.79 to 19.79
2 (NANOCAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	1.167	0.1644	No	ns	-28.62 to 30.96
2 (NANOCAFE) vs 4 (EPICAFE)	-16.50	2.326	No	ns	-46.29 to 13.29
3 (CAFEOLEO) vs 4 (EPICAFE)	-17.67	2.490	No	ns	-47.46 to 12.12

FIGURA 86: Análise da variância e comparação das médias segundo o teste de Tukey a partir dos dados de degradação hidrolítica das amostras reticuladas, a um nível de significância de 0,05, obtidos pelo software Prisma® 5.0

7.13 Dados do teste de citotoxicidade das amostras reticuladas

TABELA 33:

Dados da quantidade de células mesenquimais de camundongos vivos, a partir do teste AlamarBlue® para determinação da viabilidade celular

CAFE	NANOCAFE	CAFEOLEO	EPICAFE	CT+	CT-
0	25	88	53	99	0
1	29	79	65	105	0
0	26	74	60	90	1

Fonte: Próprio autor

Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
1 (CAFE) vs 2 (NANOCAFE)	-26.39	9.028	Yes	***	-40.28 to -12.50
1 (CAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	-80.24	27.45	Yes	***	-94.13 to -66.35
1 (CAFE) vs 4 (EPICAFE)	-59.05	20.20	Yes	***	-72.93 to -45.16
1 (CAFE) vs CT+	-97.67	33.41	Yes	***	-111.6 to -83.79
1 (CAFE) vs CT-	0.9565	0.3272	No	ns	-12.93 to 14.85
2 (NANOCAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	-53.85	18.42	Yes	***	-67.74 to -39.96
2 (NANOCAFE) vs 4 (EPICAFE)	-32.65	11.17	Yes	***	-46.54 to -18.76
2 (NANOCAFE) vs CT+	-71.28	24.38	Yes	***	-85.17 to -57.39
2 (NANOCAFE) vs CT-	27.35	9.355	Yes	***	13.46 to 41.24
3 (CAFEOLEO) vs 4 (EPICAFE)	21.20	7.251	Yes	**	7.309 to 35.09
3 (CAFEOLEO) vs CT+	-17.43	5.963	Yes	*	-31.32 to -3.542
3 (CAFEOLEO) vs CT-	81.20	27.78	Yes	***	67.31 to 95.09
4 (EPICAFE) vs CT+	-38.63	13.21	Yes	***	-52.52 to -24.74
4 (EPICAFE) vs CT-	60.00	20.53	Yes	***	46.11 to 73.89
CT+ vs CT-	98.63	33.74	Yes	***	84.74 to 112.5

FIGURA 87: Dados de comparação das médias, a partir do teste de Tukey, para os dados de viabilidade celular das células mesenquimais, obtidos pelo software Prisma 5.0, a um nível de significância de 0,05

TABELA 34:

Dados da quantidade de células osteoblastos de camundongos vivas, a partir do teste AlamarBlue® para determinação da viabilidade celular

CAFE	NANOCAFE	CAFEOLEO	EPICAFE	CT+	CT-
78	64	82	93	113	0
65	60	71	89	104	1
85	70	78	102	99	0

Fonte: Próprio autor

Tukey's Multiple Comparison Test	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
1 (CAFE) vs 2 (NANOCAFE)	11.48	3.052	No	ns	-6.390 to 29.34
1 (CAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	-0.8097	0.2153	No	ns	-18.68 to 17.06
1 (CAFE) vs 4 (EPICAFE)	-18.54	4.930	Yes	*	-36.41 to -0.6745
1 (CAFE) vs CT+	-29.05	7.724	Yes	**	-46.91 to -11.18
1 (CAFE) vs CT-	76.21	20.27	Yes	***	58.35 to 94.08
2 (NANOCAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	-12.29	3.267	No	ns	-30.15 to 5.580
2 (NANOCAFE) vs 4 (EPICAFE)	-30.02	7.982	Yes	**	-47.88 to -12.15
2 (NANOCAFE) vs CT+	-40.52	10.78	Yes	***	-58.39 to -22.66
2 (NANOCAFE) vs CT-	64.74	17.21	Yes	***	46.87 to 82.60
3 (CAFEOLEO) vs 4 (EPICAFE)	-17.73	4.715	No	ns	-35.60 to 0.1352
3 (CAFEOLEO) vs CT+	-28.24	7.509	Yes	**	-46.10 to -10.37
3 (CAFEOLEO) vs CT-	77.02	20.48	Yes	***	59.16 to 94.89
4 (EPICAFE) vs CT+	-10.51	2.794	No	ns	-28.37 to 7.360
4 (EPICAFE) vs CT-	94.75	25.20	Yes	***	76.89 to 112.6
CT+ vs CT-	105.3	27.99	Yes	***	87.39 to 123.1

FIGURA 88: Dados de comparação das médias , a partir do teste de Tukey, para os dados de viabilidade celular das células osteoblastos, obtidos pelo software Prisma 5.0, a um nível de significância de 0,05

7.14 Dados do teste de liberação controlada da prednisona

TABELA 35:

Dados da eficiência de encapsulamento do fármaco prednisona na matriz reticulada. Todos os testes foram conduzidos em triplicata

Amostra	A	B	C
CAFE	0,77	0,78	0,76
NANOCAFE	0,88	0,86	0,85
CAFEOLEO	0,81	0,80	0,80
EPICAFE	0,80	0,77	0,78

Fonte: Próprio autor

One-way analysis of variance					
P value	0.0002				
P value summary	***				
Are means signif. different? (P < 0.05)	Yes				
Number of groups	4				
F	26.99				
R squared	0.9101				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	0.01539	3	0.005129		
Residual (within columns)	0.001521	8	0.0001901		
Total	0.01691	11			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
1 CAFE vs 2 (NANOCAFE)	-0.09205	11.56	Yes	***	-0.1281 to -0.05599
1 CAFE vs 3 (CAFEOLEO)	-0.03290	4.133	No	ns	-0.06895 to 0.003152
1 CAFE vs 4 (EPICAFE)	-0.009432	1.185	No	ns	-0.04548 to 0.02662
2 (NANOCAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	0.05915	7.431	Yes	**	0.02310 to 0.09520
2 (NANOCAFE) vs 4 (EPICAFE)	0.08261	10.38	Yes	***	0.04656 to 0.1187
3 (CAFEOLEO) vs 4 (EPICAFE)	0.02347	2.948	No	ns	-0.01258 to 0.05952

FIGURA 89: Análise de variância e comparação das médias pelo teste de Tukey para a eficiência de encapsulamento do fármaco na matriz polimérica

TABELA 36:

Dados médios de porcentagem de fármaco liberado em tampão PBS acumulada

Tempo (h)	CAFE		NANOCAFE		CAFEOLEO		EPICAFE	
	% de fármaco Liberado acumulado	Desvio Padrão	% de fármaco Liberado acumulado	Desvio Padrão	% de fármaco Liberado acumulado	Desvio Padrão	% de fármaco Liberado acumulado	Desvio Padrão
1	8	1	1	1	1	1	3	1
2	13	2	3	0	2	1	6	1
4	14	2	4	1	3	2	9	2
6	16	2	7	4	6	2	12	2
8	20	4	10	5	9	2	14	1
24	46	2	17	2	21	1	17	3
48	56	5	20	3	40	4	22	4
72	77	5	29	3	47	9	35	2
168	85	12	56	10	56	13	61	6

Fonte: Próprio autor

Bartlett's test for equal variances					
Bartlett's statistic (corrected)	2.795				
P value	0.4243				
P value summary	ns				
Do the variances differ signif. (P < 0.05)	No				
ANOVA Table					
	SS	df	MS		
Treatment (between columns)	2359	3	786.4		
Residual (within columns)	15710	32	490.9		
Total	18070	35			
Tukey's Multiple Comparison Test					
	Mean Diff.	q	Significant? P < 0.05?	Summary	95% CI of diff
1 (CAFE) vs 2 (NANOCAFE)	20.84	2.822	No	ns	-7.478 to 49.16
1 (CAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	16.74	2.267	No	ns	-11.58 to 45.06
1 (CAFE) vs 4 (EPICAFE)	17.47	2.366	No	ns	-10.84 to 45.79
2 (NANOCAFE) vs 3 (CAFEOLEO)	-4.098	0.5549	No	ns	-32.42 to 24.22
2 (NANOCAFE) vs 4 (EPICAFE)	-3.365	0.4557	No	ns	-31.68 to 24.95
3 (CAFEOLEO) vs 4 (EPICAFE)	0.7324	0.09917	No	ns	-27.58 to 29.05

FIGURA 90: Análise de variância e comparação das médias pelo teste de Tukey para a porcentagem de fármaco liberada acumulada no meio de análise. Não foram observadas diferenças significativas entre os comportamentos médios das amostras estudadas a um nível de significância de 0,05

7.15 Dados Modelos cinéticos de liberação controlada

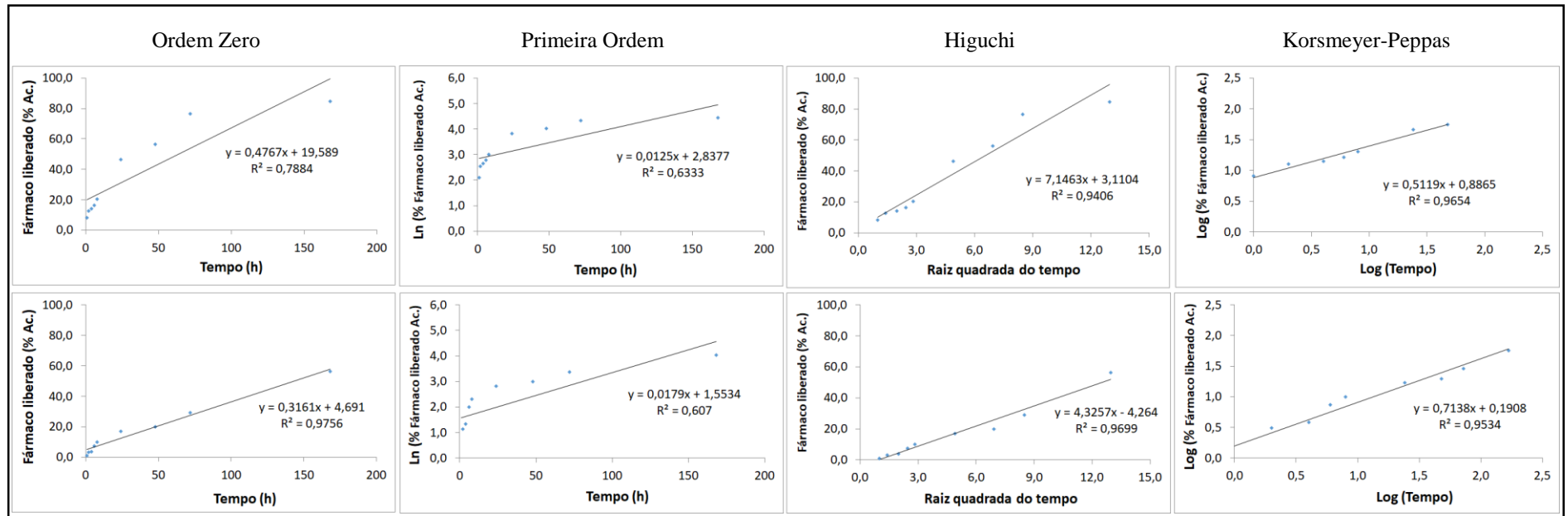


FIGURA 91: Modelos de cinética de liberação do fármaco prednisona para as amostras reticuladas. Na linha superior, amostra CAFE e na linha abaixo, amostra NANOCAFE

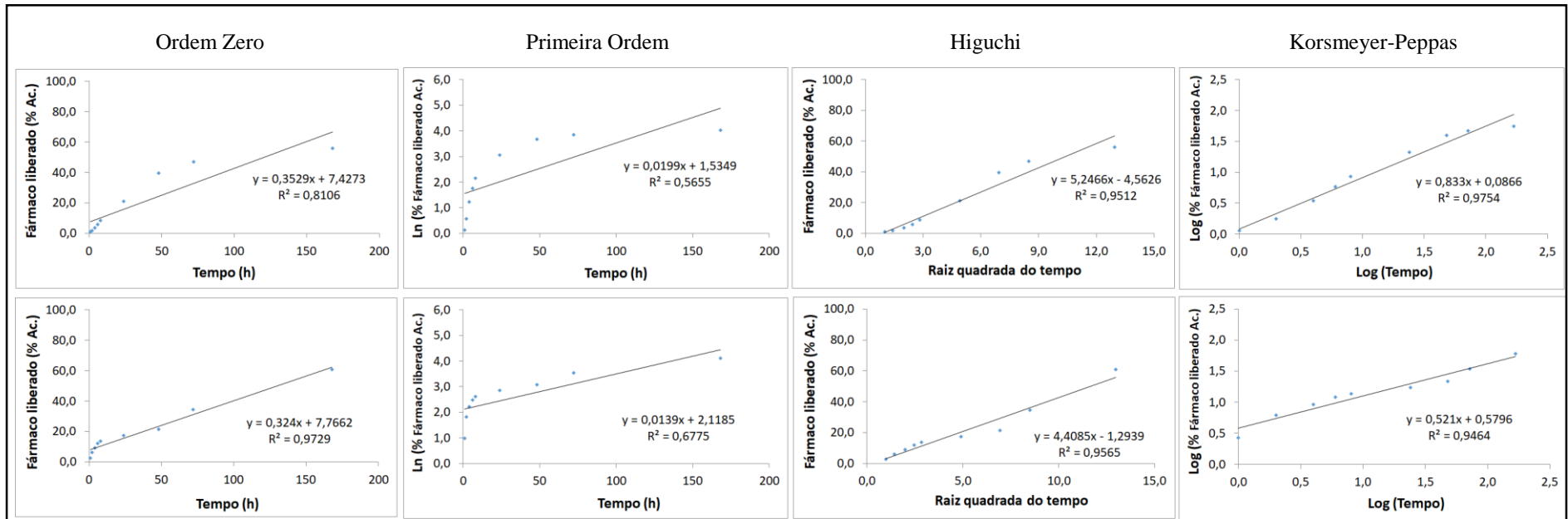


FIGURA 92: Modelos de cinética de liberação do fármaco prednisona para as amostras reticuladas. Na linha superior, amostra CAFEOLEO e na linha abaixo, amostra EPICAFE

ANEXOS

Artigos publicados:

International Journal of Biological Macromolecules 126 (2019) 359–366



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Biological Macromolecules

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijbiomac>



Concomitant and controlled release of furazolidone and bismuth(III) incorporated in a cross-linked sodium alginate-carboxymethyl cellulose hydrogel



Kláudia Maria Machado Neves Silva ^a, Diogo Émerson Leite de Carvalho ^b, Vânia Maria Moreira Valente ^c, Juan Carlos Campos Rubio ^a, Paulo Eustáquio Faria ^a, Priscila Pereira Silva-Caldeira ^{b,*}

^a Department of Production Engineering, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Antônio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
^b Department of Chemistry, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Avenida Amazonas, 5253, 30421-169 Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Fibers and Polymers 2020, Vol.21, No.8, 1816-1823
 DOI 10.1007/s12221-020-1106-z

ISSN 1229-9197 (print version)
 ISSN 1875-0052 (electronic version)

Influence of Gamma Radiation Treatment on the Mechanical Properties of Sisal Fibers to Use into Composite Materials

Bruno Dorneles de Castro^{1*}, Kláudia Maria Machado Neves Silva², Rômulo Maziero¹, Paulo Eustáquio de Faria², Priscila Pereira Silva-Caldeira³, and Juan Carlos Campos Rubio^{1,2}

¹ Post-Graduate Program in Mechanical Engineering - PPGMEC, Federal University of Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
² Post-Graduate Program in Production Engineering - PPGEP, Federal University of Minas Gerais, 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil
³ Department of Chemistry, Federal Center for Technological Education of Minas Gerais, 30421-169, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

(Received October 14, 2019; Revised November 21, 2019; Accepted December 6, 2019)

Iniciação Científica CESUMAR
jan./jun. 2019, v. 21, n. 1, p. 37–44
DOI: 10.17765/1518-1243.2019v21n1p37-44

LIBERAÇÃO CONTROLADA DO FÁRMACO MEBENDAZOL A PARTIR DE UMA MATRIZ POLIMÉRICA NATURAL

Priscila Pereira Silva–Caldeira^{*}
Andressa Castro Terto Vilas Boas^{**}
Bárbara Paiva Machado^{***}
Diogo Émerson Leite de Carvalho^{****}
Kláudia Maria Machado Neves Silva^{*****}

Pedido de patente:

INPI INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL

13/05/2019 870190044837
15:02



29409161902376098

**Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de
Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT**

Número do Processo: BR 10 2019 009698 5