



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

MARCIANA SOCORRO FERREIRA CORDEIRO

**APLICAÇÃO DE NOVO SISTEMA POLIMÉRICO MUCOADESIVO PARA
LIBERAÇÃO PROLONGADA DE PILOCARPINA**

Recife
2015

MARCIANA SOCORRO FERREIRA CORDEIRO

**APLICAÇÃO DE NOVO SISTEMA POLIMÉRICO MUCOADESIVO PARA
LIBERAÇÃO PROLONGADA DE PILOCARPINA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho

Coorientadora: Dra. Flávia Raquel Lucena de Souza

Recife

2015

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida da Silva, CRB4-1662

C794a Cordeiro, Marciana Socorro Ferreira.
Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina / Marciana Socorro Ferreira Cordeiro. – Recife: O autor, 2015.
111 folhas: il. ; 30 cm.

Orientador: José Lamartine Soares Sobrinho.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2015.
Inclui referências e anexos.

1. Xerostomia. 2. Polímeros 3. Pilocarpina. I. Soares Sobrinho, José Lamartine. (Orientador). II. Título.

615.3 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2015-170)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

APLICAÇÃO DE NOVO SISTEMA POLIMÉRICO MUCOADESIVO PARA
LIBERAÇÃO PROLONGADA DE PILOCARPINA

BANCA EXAMINADORA:

Membros Externos Titulares

Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho – Universidade Federal do Piauí

Dra. Lariza Darlene Santos Alves – Universidade Federal de Pernambuco

Membro Interno Titular

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho - Universidade Federal de Pernambuco

Membros Suplentes

Prof. Dr. Mônica Felts de La Roca Soares - Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Davi Pereira de Santana - Universidade Federal de Pernambuco

MARCIANA SOCORRO FERREIRA CORDEIRO

Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção de título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em: 25/02/2015

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho (Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho (Examinador Externo)
Universidade Federal do Piauí

Prof.^a Dr.^a Lariza Darlene Santos Alves (Examinador Externa)
Centro Universitário Maurício de Nassau

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Souza Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

VICE-DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Profa. Dr^a. Vânia Pinheiro Ramos

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Prof. Dr. Almir Gonçalves Wanderley

**VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

Prof^a. Dr^a. Ana Cristina Lima Leite

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelo dom da vida. Sem Ele nada seria possível na minha vida.

Ao Prof. Dr. José Lamartine Soares Sobrinho pela oportunidade, orientação, confiança e ensinamentos.

À minha coorientadora Dra. Flávia Raquel Lucena de Suza, por todo apoio.

À minha querida família: Marinês, Everaldo Cordeiro, Eugênia, Ednoraia e David Rafael por se fazerem sempre presentes, pelo apoio incondicional e pelos conselhos.

Um agradecimento em especial a Amanda Quintas, Camila Figueirêdo e Laísa Lis, que com toda paciência do mundo contribuíram na realização deste trabalho.

A minha “IC” (iniciação científica) Camila Maria Barros, pelo apoio e dedicação nas noites de trabalho.

Aos meus colegas e amigos do Núcleo de Controle de Qualidade de Medicamento e Correlatos (NCQMC): Cybelly Marques, Jéssica Avelino, Vanessa de Oliveira, Janira, Ana Carolina, Maria Luiza, Suellen, Edson, Hannah Lyra, Patrícia Barbosa, Grazy, João Pontes, Danieely, David Severino e Vítor Matheus pelos momentos de descontração, amizade, torcida e principalmente pela ajuda na realização deste trabalho.

As professoras símbolos de dedicação e qualidade do NCQMC: Prof^a. Dra. Mônica Felts de La Roca Soares e Prof^a Dra. Miracy Muniz de Albuquerque.

A Lariza Alves, Magaly Lyra, Leslie Raphael, Salvana Costa, José Lourenço, Danilo Fontes, Caio César, Ricardo Tadeu e ao Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto pelo grande apoio e competência nos ensaios realizados no Laboratório de Tecnologia de Medicamentos (LTM).

Ao Prof. Dr. Danilo Bedor e aos alunos Daniel Castelo Branco, Marília, Zênia, Geovana, Alice e todos do Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético (NUDFAC), que de alguma forma contrubuíram para realização deste trabalho.

A Universidade Federal do Piauí (UFPI), nas pessoas de Prof. Dr. Lívio César Cunha Nunes, Thaísa Cardoso, Ana Cristina, Alysson Kenned, Rusbene Bruno e Rian Felipe pelo esforço e trabalho dedicado a este trabalho.

Às alunas Magda e Júlia do Laboratório de Farmacognosia da UFPE pela disponibilidade de sempre.

A indústria BRIFARM, na pessoa de Maria do Rosário Brito, pelo apoio na confecção dos comprimidos.

A empresa Vegeflora Extrações do Nordeste Ltda, do grupo Centeflora, pela doação do fármaco pilocarpina.

Ao Núcleo de Pesquisa em Biodiversidade e Biotecnologia (Biotec), através da Profa Durcilene Alves da Silva e Edson Cavalcanti da Silva Filho pelo fornecimento dos polímeros utilizados neste trabalho.

Ao Departamento de Física, na pessoa de Tarcyla de Andrade Gomes e ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE), pelo apoio nas análises de DR-X.

À Central Analítica do Departamento de Química Fundamental (DQF), da UFPE, pelo apoio nas análises de Infravermelho.

Ao laboratório de Terras Raras - BSTR em especial a Rodrigo e Elaine pela disponibilidade do laboratório.

Ao Laboratório de Nanodispositivos Fotônico no DQF da UFPE, na pessoa do Prof. Dr. Petrus e Lizeth Carolina, pela realização de análises de Termogravimetria.

A Marília Ribeiro, Fabiana Teodoro e Lívia Maria pela compreensão de sempre.

À Universidade Federal de Pernambuco pela estrutura e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

*Abençoado é aquele que descobre o caminho que
Deus está mostrando e o segue.
(Autor desconhecido)*

RESUMO

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina. 2015. 108f. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

O cloridrato de pilocarpina vem sendo utilizado no tratamento da xerostomia, entretanto sua atuação sistêmica promove reações adversas indesejáveis. Contudo, os atuais sistemas de liberação prolongada de fármacos, podem controlar variações de concentração plasmática e reduzir estes efeitos colaterais. Adicionalmente, a obtenção de comprimidos mucoadesivos associado a este sistema de liberação favorece a ação prolongada do fármaco na cavidade oral, trazendo benefícios importantes para o tratamento. Assim, este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de comprimidos mucoadesivos a base de cloridrato de pilocarpina para o tratamento da xerostomia, utilizando para este propósito a mistura física da goma do cajueiro/pilocarpina, quitosana/pilocarpina, mistura física de ambos os polímeros com pilocarpina e desenvolvimento de uma blenda polimérica por liofilização contendo goma de cajueiro e quitosana. Inicialmente a compatibilidade fármaco-polímero foi avaliada através da Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), Termogravimetria (TG), Espectroscopia de Infravermelho (IV) e Difração de Raios-X (DRX). Em seguida, foram obtidos comprimidos por compressão direta. Os comprimidos obtidos foram submetidos ao controle de qualidade, avaliação mucoadesiva e perfil de liberação. Na avaliação da mistura física (MF) dos polímeros/pilocarpina e da blenda/pilocarpina não foram encontrados sinais de incompatibilidades diante da avaliação pelas técnicas de DSC e TG. Dentre as formulações desenvolvidas, a blenda/pilocarpina demonstrou agregar propriedades mucoadesivas e retardo na liberação do fármaco, propriedades estas não encontradas nos polímeros individualmente e na mistura física/pilocarpina. A blenda/pilocarpina apresentou liberação de 53% do fármaco no tempo 180 min., tempo de mucoadesão de 510 min e incremento da força de mucoadesão. Esses resultados mostram o potencial do sistema polimérico para futuros desenvolvimentos na área farmacêutica.

Palavras-chave: Xerostomia. Preparação de Ação Retardada. Polímeros. Pilocarpina.

ABSTRACT

CORDEIRO, M. S. F. New application mucoadhesive polymer system for prolonged release of pilocarpine. 2015. 108f. Dissertations (Master). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

The pilocarpine hydrochloride has been used in the treatment of xerostomia, however its systemic activity promotes undesirable side effects. However, the current prolonged release of drugs can control variations in plasma concentration and reduce these side effects. Additionally, to obtain tablets mucoadhesive associated with this delivery system favors prolonged drug action in oral cavity, which has important benefits for treatment. This work aims to develop mucoadhesive tablets pilocarpine hydrochloride base for the treatment of xerostomia, using for this purpose the physical mixture of cashew gum/pilocarpine, chitosan/pilocarpine, physical mixture of both polymers with pilocarpine and development of a polymer blend by lyophilization containing cashew gum and chitosan. Initially the drug-polymer compatibility was evaluated by Differential Scanning Calorimetry (DSC), thermogravimetry (TGA), Infrared Spectroscopy (IR) and X-ray Diffraction (XRD). Then, tablets were obtained by direct compression. The tablets were subjected to quality control, mucoadhesive evaluation and release profile. In assessing the physical mixture (MF) of the polymers / pilocarpine and blend / pilocarpine were not incompatible signals found on the evaluation by DSC and TG techniques. Among the developed formulations, the blend / pilocarpine shown add mucoadhesive properties and delayed drug release, these properties not found in polymers individually and physical / pilocarpine mixture. The blend / pilocarpine showed 53% release of the drug in time 180 min. Mucoadhesion time of 510 min, and increased strength mucoadhesion. These results show the potential of the polymer system for future developments in the pharmaceutical field.

Keywords: Xerostomia Delayed-Action Preparations. Polymers. Pilocarpine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Folhas de Jaborandi (<i>Pilocarpus microphyllus</i>).....	22
Figura 2 - Estrutura química da pilocarpina	23
Figura 3- Estrutura química da quitosana	30
Figura 4 - Estrutura química da galactose, principal polissacarídeo contido na goma do cajueiro	32
Figura 5 - Fluxograma do estudo de interação do cloridrato de pilocarpina e polímeros mucoadesivos	42
Figura 6. Ilustração do comprimido fixado no probó e na parte inferior disco de mucina para iniciar o teste de força de mucoadesão.	45
Figura 7 - Espectroscopia de absorção da região do infravermelho da pilocarpina	49
Figura 8 - Espectroscopia de absorção da região do infravermelho da quitosana e goma do cajueiro	50
Figura 9– Difratoograma de Raios-X do cloridrato de pilocarpina.....	51
Figura 10 – Difratoograma de Raios-X da quitosana e goma do cajueiro.....	52
Figura 11 - Curva TG/DTG do cloridrato da pilocarpina.....	53
Figura 12- Curva TG da pilocarpina em diferentes razões de aquecimento.	54
Figura 13. a) Correlação do $\text{Log}A \times 1.T^{-1}$; b) Gráfico da função $G(x)$ vs. Inverso da temperature da pilocarpina	55
Figura 14. Curva TG/DrTG da quitosana e goma do cajueiro	56
Figura 15- Curva DSC do cloridrato de pilocarpina.....	57
Figura 16- Curva DSC da quitosana e goma do cajueiro	58
Figura 17. Curva DSC da quitosana, pilocarpina e quitosana/pilocarpina	60
Figura 18. Curva DSC da goma do cajueiro, pilocarpina e goma do cajueiro/pilocarpina.	60

Figura 19. Curva TG/DTGA da quitosana, pilocarpina e quitosana/pilocarpina.	61
Figura 20- Curva TG/DTG da goma do cajueiro, pilocarpina e goma do cajueiro/pilocarpina	62
Figura 21- Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho da quitosana, pilocarpina e quitosana/pilocarpina	63
Figura 22- Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho da goma do cajueiro, pilocarpina e goma do cajueiro/pilocarpina	64
Figura 23- Difratoograma da quitosana, pilocarpina e quitosana/pilocarpina.....	65
Figura 24- Difratoograma da goma do cajueiro, pilocarpina e goma do cajueiro/pilocarpina	66
Figura 25- Curva TG da quitosana/pilocarpina em diferentes razões de aquecimento..	67
Figura 26- a) Correlação do $\text{LogA} \times 1/T-1$; b) Gráfico da função $G(x)$ vs. inverso da temperatura da mistura pilocarpina / quitosana	68
Figura 27- Curva TG da pilocarpina/goma do cajueiro em diferentes razões de aquecimento.....	69
Figura 28- a) Correlação do $\text{LogA} \times 1/T-1$; b) Gráfico da função $G(x)$ vs. inverso da temperature da mistura pilocarpina / goma do cajueiro	70
Figura 29- Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho da mistura física/pilocarpina e blenda / cloridrato de pilocarpina	71
Figura 30- Difratoograma da mistura física/pilocarpina, blenda/ pilocarpina e pilocarpina.	72
Figura 31- Curva DSC da mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina.....	74
Figura 32- Curva TG/DTGda mistura física/pilocarpina e blenda/ pilocarpina	75
Figura 33- Comprimidos (A-mistura física/ pilocarpina B-goma do cajueiro/pilocarpina; C-blenda/pilocarpina C-quitosana/pilocarpina)	76

Figura 34– Força de Mucoadesão dos comprimidos.	78
Figura 35– Tempo de Mucoadesão das formulações	80
Figura 36- Fotos dos comprimidos da mistura goma do cajueiro/pilocarpina antes e após início do teste de tempo de mucoadesão.	81
Figura 37- Fotos dos comprimidos quitosana/pilocarpina antes e após início do teste de tempo de mucoadesão.	81
Figura 38- Fotos dos comprimidos da mistura física/pilocarpina antes e no início do teste de tempo de mucoadesão.	82
Figura 39- Fotos dos comprimidos da blenda/pilocarpina fixados na mucosa antes e no final do teste de tempo de mucoadesão.	83
Figura 40- Fotos das mucosas com os vestígios do comprimido blenda/pilocarpina, após término do teste tempo de mucoadesão.	83
Figura 41– Porcentagem de Intumescimento dos comprimidos.....	84
Figura 42- Fotos dos comprimidos quitosana/pilocarpina no teste de intumescimento, as fotos mostram a sequência dos tempos: 0min, 5min, 30min e 180min.	85
Figura 43- Fotos dos comprimidos na análise de porcentagem de intumescimento da goma do cajueiro/pilocarpina, as fotos mostram a sequência dos tempos: 0min, 5min, 30min e 180min.	86
Figura 44- Fotos dos comprimidos da mistura física/pilocarpina na análise de porcentagem de intumescimento, as fotos mostram o tempo 0min seguido de duas imagens do tempo 180 min.	87
Figura 45- Fotos dos comprimidos de blenda/pilocarpina na análise de porcentagem de intumescimento, as fotos mostram o tempo 30min seguido de três imagens do tempo 180 min	88
Figura 46- Liberação do cloridrato de pilocarpina	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diferentes estratégias abordadas em pacientes com boca seca	26
Tabela 2 – Linearidade de diferentes ordens de reação da cinética de degradação do cloridrato de pilocarpina.....	55
Tabela 3 – Valor do T_{onsetF} do fármaco e misturas.	59
Tabela 4 – Linearidade de diferentes ordens de reação da cinética de degradação da mistura pilocarpina/quitosana	68
Tabela 5 – Linearidade de diferentes ordens de reação da cinética de degradação da mistura pilocarpina/goma do cajueiro	70
Tabela 6 – Valor do T_{onsetF} da mistura física/pilocarpina e pilocarpina/goma do cajueiro.	73
Tabela 7 – Valor do T_{onsetD} da mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina.....	75
Tabela 8– Valores obtidos para peso médio dos comprimidos.....	77
Tabela 9– Valores obtidos para dureza dos comprimidos.....	77

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. OBJETIVOS	20
OBJETIVO GERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
CLORIDRATO DE PILOCARPINA	22
Aplicações farmacológicas.....	23
Xerostomia	24
SISTEMA POLIMÉRICO MUCOADESIVO PARA ENTREGA DE FÁRMACOS	28
Polímeros de aplicação mucoadesiva	28
Quitossana.....	29
Goma do Cajueiro.....	31
Blenda Polimérica	32
Propriedade mucoadesiva e teorias mucoadesivas	33
Avaliação da mucoadesão	34
CARACTERIZAÇÃO DE FÁRMACOS E FORMAS FARMACÊUTICAS	35
Análise Térmica como ferramenta no estudo de pré-formulação.....	35
Determinação da cinética de degradação de compostos farmacêuticos por meio de análise térmica	36
COMPRIMIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA	37
4. MATERIAL E MÉTODOS	40
MATERIAIS.....	40
IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS PRIMAS, MISTURA FÍSICA E BLENDA POLIMÉRICA	40
Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho.....	40
Difração de Raios-X	40
Análise Térmica.....	41
Termogravimetria (TG)	41
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	41
ESTUDO DE COMPATIBILIDADE E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO TÉRMICA.....	41
Cinética de Degradação Térmica.....	42
OBTENÇÃO DOS SISTEMAS POLIMÉRICOS	43

DESENVOLVIMENTO DA FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDO	43
Obtenção dos Comprimidos	43
Controle de Qualidade	44
Peso médio	44
Dureza	44
Avaliação da mucoadesividade	44
Força de Mucoadesão Ex-vivo	44
Tempo de Mucoadesão Ex-vivo	45
Porcentagem de Intumescimento	46
Liberação do cloridrato de pilocarpina	46
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE PILOCARPINA, QUITOSANA E GOMA DE CAJUEIRO	49
Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho	49
Difração de Raios-X	51
CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA E CINÉTICA DE DEGRAÇÃO	52
Termogravimetria (TG)	52
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	57
ESTUDO DE COMPATIBILIDADE E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO TÉRMICA	58
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	58
Termogravimetria (TG)	61
Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho	62
Difração de Raios-X	65
Cinética Térmica	66
OBTENÇÃO DOS SISTEMAS POLIMÉRICOS	71
Identificação e caracterização da mistura e blenda polimérica	71
Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho	71
Difração de Raios-X	72
Análise Térmica	73
5.4.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	73
5.4.2.1 Termogravimetria (TG)	74
DESENVOLVIMENTO DA FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDO	76
Obtenção dos comprimidos	76
Controle de Qualidade	76
Peso Médio	76

Dureza	77
Avaliação dos comprimidos	77
Avaliação mucoadesiva.....	77
Força de mucoadesão- <i>ex vivo</i>	78
Tempo de mucoadesão- <i>ex vivo</i>	80
Porcentagem de Intumescimento	84
Liberação do Cloridrato de Pilocarpina.....	89
6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS	93
REFERÊNCIAS	95
ANEXO A	111

INTRODUÇÃO

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

1. INTRODUÇÃO

O uso sistêmico da pilocarpina tende a promover reações adversas com maior intensidade e frequência do que seu uso tópico. Na tentativa de reduzir os efeitos colaterais provocados pela administração sistêmica deste medicamento, o desenvolvimento de formulações que provoquem uma liberação e ação local podem ser uma alternativa para viabilizar o tratamento da xerostomia, caracterizada como uma sensação de boca seca (LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014; SANTANA, 2009; SANTOS et al., 2012).

Deste modo, para promover tal liberação, polímeros com potencial atividade mucoadesivas têm sido de grande interesse para a indústria farmacêutica. Estes apresentam a capacidade de aderir à superfície das células de epitélios ou da camada de muco que os recobre, prolongando o tempo de residência do fármaco no lugar de absorção e intensificando o contato com a mucosa (GOWTHAMARAJAN et al., 2012; MOHAMMADI-SAMANI; BAHRI-NAJAFI; YOUSEFI, 2005; PERIOLI et al., 2004; PIZZOL, 2009). Neste sentido, a goma do cajueiro e a quitosana são dois polímeros de grande interesse para a indústria farmacêutica por apresentar atividade mucoadesiva e proporcionar liberação prolongada do fármaco, tornando-se potenciais polímeros em tal desenvolvimento (AMANPREET et al., 2013; MOTHÉ; FREITAS, 2013). Além disso, ambos os polímeros são de origem natural: a goma do cajueiro é altamente disponível na região Nordeste do Brasil, e a quitosana, obtida pela desacetilação parcial da quitina, (AMANPREET et al., 2013; OLIVEIRA, 2008; PIAI, 2008).

A literatura aborda também que o desenvolvimento de misturas de polímeros tem sido uma das principais áreas de pesquisa e desenvolvimento na ciência dos polímeros (MOURA, 2009). Com objetivo de incrementar as propriedades dos polímeros goma do cajueiro e quitosana, foi realizado o processo de mistura-física e desenvolvimento da blenda por liofilização, dando origem a um produto com características de um novo material com propriedades não alcançadas pelos materiais individuais (MOURA, 2009; QUENTAL et al., 2010).

Assim, visto a problemática das reações adversas provocadas pelo efeito sistêmico da pilocarpina, torna-se de fundamental importância o desenvolvimento de uma formulação que promova a liberação prolongada e local deste fármaco. Neste sentido, o trabalho objetiva a obtenção de um novo sistema polimérico contendo goma do cajueiro e quitosana com capacidade mucoadesiva para desenvolvimento de

comprimidos de liberação prolongada da pilocarpina, a ser administrado localmente pela mucosa oral de pacientes com xerostomia.

Além disso, considerando que no Brasil não existem medicamentos a base da pilocarpina como estimulante da salivação, o presente trabalho objetiva também estimular a produção local deste fitofármaco, que já é bastante vasta pela empresa Vegeflora Extrações do Nordeste, e também dos polímeros naturais em questão, o que por fim favorece a própria população e ao ramo farmacêutico, pela possibilidade de usufruir de produtos naturais de qualidade, baixo custo e fácil acesso para esta finalidade terapêutica.

OBJETIVO

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Desenvolver novo sistema polimérico mucoadesivo para comprimidos de liberação prolongada contendo cloridrato de pilocarpina.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar caracterização, estudo de compatibilidade fármaco-excipiente e identificar cinética de degradação do cloridrato de pilocarpina;
- Obter sistemas poliméricos mudocadesivos para liberação prolongada do cloridrato de pilocarpina;
- Obter e caracterizar comprimido de liberação prolongada com capacidade mucoadesiva, utilizando os sistemas poliméricos obtidos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

CLORIDRATO DE PILOCARPINA

Na família *Rutaceae* o gênero *Pilocarpus* possui várias espécies, dentre as quais as principais são *microphyllus*, *jaborandi* e *pennatifolius* (OLIVEIRA; AKISUE; AKISUE, 1991; PINHEIRO, 2002). *Pilocarpus microphyllus* e *Pilocarpus jaborandi* foram as mais estudadas (AVANCINI et al., 2003; PINHEIRO, 2002).

Pilocarpus microphyllus (Figura 1), vulgarmente conhecido como jaborandi, é utilizado na indústria farmacêutica devido ao elevado teor do alcaloide pilocarpina contido em suas folhas (SANDHU et al., 2006; LUCIO et al., 2000). O Jaborandi se apresenta como um arbusto de 3-7,5 m de altura e encontra-se distribuído na região meio-norte do Brasil, ocorrendo de forma mais intensa no Estado do Maranhão e Piauí (ABREU et al., 2007; SANDHU et al., 2006).

Figura 1 – Folhas de Jaborandi (*Pilocarpus microphyllus*).



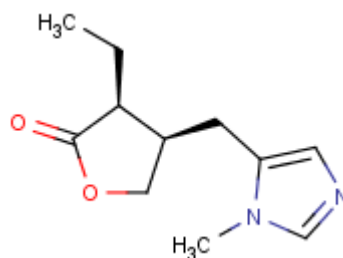
Fonte: SA, 2013

Além da pilocarpina, o jaborandi é fonte de outros alcaloides como pilosina, pilosinina, pilocarpidina, anhydropilosina e 13-nor-8(11)-dihydropilocarpina, cujas propriedades farmacológicas desses alcalóides ainda são desconhecidas, representando uma grande área a ser explorada (ABREU et al., 2007; DAVIES et al., 2009).

O “cloridrato de pilocarpina” ($C_{11}H_{16}N_2O$) (Figura 2), como é quimicamente chamado, é caracterizado pela Farmacopeia Argentina e Brasileira por constituir-se na

forma de cristais incolores, translúcidos e sem cheiro. É uma substância higroscópica, sensível à luz e quanto à solubilidade é altamente solúvel em água, facilmente solúvel em álcool, fracamente solúvel em clorofórmio e insolúvel em éter.

Figura 2 - Estrutura química da pilocarpina.



Fonte: Marvin

Terapêuticamente o cloridrato de pilocarpina é utilizado como miótico no controle da pressão intraocular elevada, associada ao glaucoma e sua formulação comercializada contendo a substância, é uma solução oftálmica (ABREU et al., 2007; YU et al. 2011). Além disso, dada a sua também pronunciada propriedade no estímulo ao fluxo salivar, em 1994 o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou sua utilização no tratamento da xerostomia, estando a pilocarpina disponível comercialmente na forma do comprimido Salagen® (PINHEIRO, 1997). Tais sialogogos, como a pilocarpina, não aumentam a função das glândulas salivares, apenas melhoram a função quando o tecido glândular não estiver totalmente comprometido (HAN; SUAREZ-DURALL; MULLIGAN, 2015).

Aplicações farmacológicas

A pilocarpina possui diversas atividades, a citar a ação estimulante do sistema nervoso parassimpático, que permite sua utilização como sialogogo (estimulam a secreção salivar), agente miótico (provoca contração da pupila) e sudorífico, relatado também para estimular crescimento do cabelo (DAVIES et al., 2009; LUCIO et al., 2000).

Está inserida no tratamento de glaucoma a mais de 100 anos e atualmente é o fármaco de escolha no tratamento da glaucoma, visto que causa redução da pressão intra-ocular por longos períodos de tempo (CASOLARO; CASOLARO; LAMPONI, 2012; DAVIES et al., 2009; YU et al., 2011).

A pilocarpina possui ação parassimpatomimética que estimula os receptores colinérgicos na superfície das glândulas exócrinas, causando aumento da secreção salivar e, conseqüentemente, reduzindo os sintomas da xerostomia (ALMEIDA; KOWALSKI, 2010). Os receptores colinérgicos são encontrados em todo o corpo, logo um dos principais efeitos colaterais da pilocarpina é a atuação não seletiva sobre as glândulas salivares, mas sim por outras glândulas do organismo, levando a sudorese exacerbada (BRIMHALL; JHAVERI; YEPES, 2013).

Ainda assim, a pilocarpina é o fármaco de escolha no tratamento da xerostomia. Seu efeito sobre o fluxo salivar é interrompido quando a administração do medicamento é interrompida, logo o seu uso deve ser contínuo (BOSSOLA; TAZZA, 2012). Relatos da literatura abordam que a pilocarpina melhora a qualidade de vida, diminuindo o incômodo causado pela xerostomia (LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014). Este fármaco é contraindicado em pacientes com doenças cardiovasculares e pulmonares (SA, 2013).

Xerostomia

A xerostomia é uma sensação de boca seca que não precisa estar necessariamente associada a uma disfunção da glândula salivar. Existem várias etiologias envolvidas no seu surgimento (BOSSOLA; TAZZA, 2012; BRENNAN et al., 2002; HOPCRAFT; TAN, 2010). A literatura aborda como causas da xerostomia a destruição do tecido glandular por radioterapia, iodoterapia, hipofunção da glândula salivar, síndrome de Sjögren, desidratação, respiração oral, velhice e ação de fármacos anticolinérgicos (ALMEIDA; KOWALSKI, 2010; BOSSOLA; TAZZA, 2012; HOPCRAFT; TAN, 2010; LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014).

A saliva possui várias funções, tais como proteção contra bactérias e fungos, transporte de nutrientes e enzimas digestivas, lubrificação da cavidade oral, remineralização dos dentes, auxilia na mastigação, deglutição e fala (HOPCRAFT; TAN, 2010). A produção da saliva ocorre pelas glândulas submandibular e sublingual em

cerca de 70%; na parótida é de 15 a 20%; e nas glândulas salivares menores a produção é menor, cerca de 5 a 8% (DIJKEMA et al., 2012) (LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014). A hiposecreção salivar ou hipofunção da glândula salivar é, portanto, caracterizada quando a taxa de fluxo salivar apresenta valores abaixo de 0,1-0,2 mL/min e a saliva total de repouso for menor que 0,4-0,7 mL/min (LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014).

Analisando as causas da xerostomia, exceto quando pela radioterapia e pela Síndrome de Sjögren (SS), os efeitos provocados pelos medicamentos anticolinérgicos em pacientes com idade avançada são os principais responsáveis pela redução do fluxo salivar (LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014). Visto que a xerostomia é uma das reações adversas mais frequentes, é relatada na literatura por mais de 400 medicamentos (BOSSOLA; TAZZA, 2012).

Segundo Valle (2009), a SS é uma doença autoimune crônica caracterizada pela presença de manifestações clínicas causadas pelo envolvimento das glândulas exócrinas e, em alguns casos, extraglandular, cuja manifestação clínica é a secura das mucosas, como a oral (xerostomia). Essa manifestação clínica nos pacientes com SS provoca dificuldade de deglutição de sólidos, halitose, intolerância a alimentos ácidos e doenças periodontal.

No tratamento da xerostomia é importante identificar a etiologia e assim proceder com a estratégia terapêutica a fim de reduzir ou eliminar a causa. López-lópez; Salas; Küstner, (2014) apresentam algumas estratégias que podem ser abordadas em pacientes que apresentam boca seca (Tabela 1).

Tabela 1 - Diferentes estratégias abordadas em pacientes com boca seca.

1-Avaliação crítica dos fármacos administrados
2-Medidas complementares
Beber de 2 a 3 litros de água/dia;
Evitar ambientes excessivamente quentes e frios;
Evitar ingerir álcool, elevada quantidade de cafeína e fumo;
Higiene bucal periódica;
3-Medidas específicas
Controlar o stress;
Tratar doenças precoces associadas a boca seca;
4-Estimular função salivar
Pastilhas e comprimidos;
Mastigar alimentos consistentes;
Estimulação elétrica;
Acupuntura;
5- Administração de sialogogos (estimulantes com ação agonistas colinérgico)
Administrar com cautela conforme contraindicação: Pilocarpina, cevimelina e betanecol.
6- Substitutos salivares
Substitutos salivares comerciais.

Fonte: adaptado de LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014.

A pilocarpina, assim, continua sendo um dos produtos mais estudados no tratamento da xerostomia, sendo um dos seus principais problemas a ocorrência de reações adversas em cerca de 30% dos pacientes (LÓPEZ-LÓPEZ; SALAS; KÜSTNER, 2014). As reações adversas mais comuns são: sudorese, náuseas, dor de cabeça, desconforto gastrointestinal, poliúria e tonturas com intensidade de média a moderada (ALMEIDA; KOWALSKI, 2010).

Taylor e colaboradores (2004) apontam os efeitos apresentados pela pilocarpina na produção de saliva de pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço. O estudo confirmou a eficiência do cloridrato de pilocarpina em doses de 5mg 3 vezes ao dia durante 10 semanas, apresentando mínimos efeitos adversos e não ocorrendo suspensão do medicamento em nenhum dos pacientes submetidos ao estudo. A pilocarpina provocou aumento da saliva, da percepção de umidade, facilitou a fala e a deglutição.

Em outro estudo conduzido em pacientes submetidos à iodoterapia que utilizaram pilocarpina, concluiu-se que em alguns deles ocorreu melhora significativa na sensação de boca seca; e, do contrário, aqueles que possuíam câncer de tireóide, não foram favoráveis à administração, não recomendando o fármaco (ALMEIDA; KOWALSKI, 2010).

Essas reações adversas apontadas em alguns estudos inviabilizam a administração da pilocarpina, ocorrendo recusa por parte dos pacientes em continuar a terapia por períodos mais longos (ALMEIDA; KOWALSKI, 2010).

Brimhall; Jhaveri; Yepes (2013) comparou a eficácia e os efeitos colaterais da cevimelina e pilocarpina na secreção salivar em pacientes com xerostomia e os resultados apontaram que ambos melhoram o fluxo salivar e que não há diferenças estatisticamente significativas entre ambos, porém os pacientes devem ser alertados dos efeitos indesejáveis.

Frente às reações adversas levantadas pela literatura, foi proposta uma mudança no regime de dosagem da pilocarpina com o objetivo de reduzir a hiperidrose, condição caracterizada pela sudorese excessiva. A proposta é aumentar a frequência de administração para 4 vezes ao dia e reduzir a dosagem para 2,5 mg após cada refeição e antes de deitar. O estudo teve duração de 12 semanas e identificou que este regime proposto de menor dosagem 4 vezes ao dia melhorou significativamente a taxa de secreção de saliva e a sensação de boca seca, em comparação com o tratamento de 5 mg, 3 vezes ao dia após as refeições (IWABUCHI et al., 2014).

O cloridrato de pilocarpina também foi avaliado por via tópica em pacientes com xerostomia, com o objetivo de promover a entrega local na tentativa de minimizar os efeitos secundários sistêmicos. Ao final do estudo, nenhum aumento na salivação foi observado, porém os pacientes relatam que a xerostomia subjetiva foi aliviada, logo o sistema foi bem tolerado (HAMLAR et al., 1996). Nas preparações tópicas, a absorção do fármaco ocorre pelas membranas da cavidade oral por difusão e pode ligar-se aos receptores muscarínicos, ocorrendo uma absorção local; porém devido a vascularização, a pilocarpina pode difundir-se nas membranas da mucosa oral, se dirigindo para a circulação sistêmica. Assim, esse efeito sistêmico não pode ser descartado, principalmente se a forma farmacêutica tópica apresentar uma grande quantidade do fármaco (KIM et al., 2014).

SISTEMA POLIMÉRICO MUCOADESIVO PARA ENTREGA DE FÁRMACOS

Existem várias vias de entrega de fármacos através do sistema mucoadesivo: bucal, oral, vaginal, retal, nasal e ocular (MAHAJAN et al., 2013). A utilização de formas farmacêuticas mucoadesivas teve início no início dos anos 80, demonstrando a aplicabilidade de pomadas, gel e comprimidos mucoadesivos de administração na cavidade oral (VITALIY, 2012). Dentre as variadas formas disponíveis, a via oral é uma rota antiga e muito bem aceita (MAHAJAN et al., 2013).

O processo de mucoadesão pode assim ser obtido pela utilização de polímeros mucoadesivos (MAHAJAN et al., 2013), que são macromoléculas hidrofílicas com grupos funcionais capazes de estabelecer ligações de hidrogênio sofrendo hidratação e intumescência quando em solução aquosa (DIAS et al., 2007). Para que a mucoadesão ocorra é necessário que ocorra ligação do polímero com a superfície da mucosa podendo ser estas ligações de dois tipos: primária forte, constituída por ligações covalentes, e secundárias fracas, como a ligação iônica, ligações de hidrogênio, Van Der Waal e hidrofóbicas (FIGUEIRAS; CARVALHO; VEIGA, 2006; TARDELLI, 2010).

Assim, a administração de sistemas mucoadesivos na cavidade oral proporciona uma rápida ação, evita a degradação do fármaco no meio ácido e trata-se de uma via acessível para administração (MAHAJAN et al., 2013).

Polímeros de aplicação mucoadesiva

Diversos relatos da literatura apontam que quanto maior a concentração e o peso molecular do polímero, maior o incremento das propriedades mucoadesivas da forma farmacêutica. Na formulação, o polímero é o responsável pela aderência do insumo farmacêutico ativo (IFA) nas paredes da mucosa (MAHAJAN et al., 2013).

Os polímeros podem assim ser classificados em sintéticos e naturais, ou ainda em aniônicos, catiônicos e não iônicos (MAHAJAN et al., 2013). Segundo Prajapati et al. (2014), os polímeros naturais são preferíveis quando comparados com os sintéticos, pois são inertes, seguros, não tóxicos, biocompatíveis, biodegradáveis, de baixo custo e disponíveis em abundância na natureza. E várias são as fontes de obtenção dos

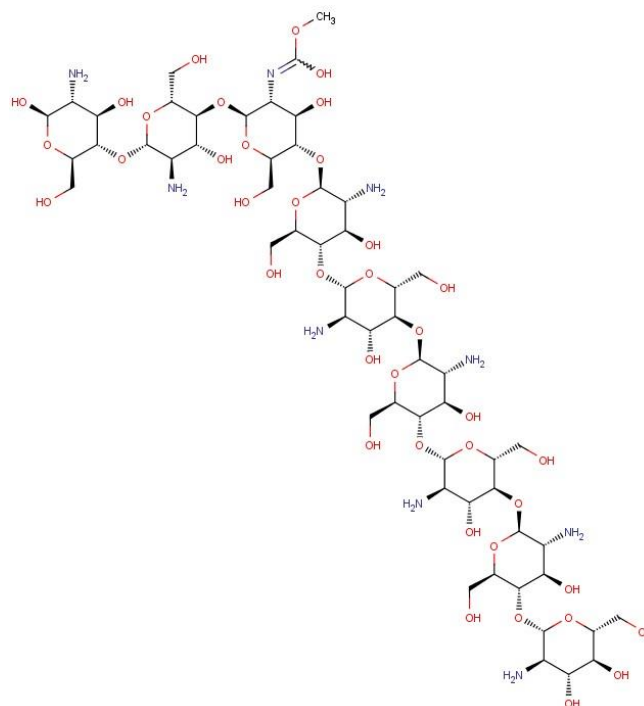
polissacarídeos, tais como algas, plantas, bactérias, fungos, insetos, crustáceos, animais, seres humanos e através de engenharia genética (PRAJAPAT et al., 2014).

Dentre os inúmeros polímeros mucoadesivos disponíveis, aqueles frequentemente utilizados são os derivados celulósicos (metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica), e polissacarídeos como gomas, ágar, alginato de sódio, quitosana, etc. (AGUIAR, 2007; LYRA et al., 2007). Recentemente, foi também introduzida a goma do cajueiro como polímero aplicado na indústria farmacêutica e alimentícia (OKOYE; ONYEKWEL; KUNLE, 2012). A literatura aborda sua aplicação em sistemas mucoadesivos e em *drug delivery*, garantindo potencial aplicação (GOWTHAMARAJAN et al., 2012; MOTHÉ; FREITAS, 2013; SENYIGIT et al., 2014; LUO; WANG, 2014).

Quitosana

A quitosana (Figura 3) é um dos polímeros mais pesquisados na literatura científica atual (MAHAJAN et al., 2013). É um polissacarídeo catiônico, produzido pela desacetilação da quitina, o polissacarídeo mais abundante no mundo, ao lado da celulose. As propriedades intrigantes da quitosana são conhecidas há muitos anos, com muitos exemplos de seu uso na agricultura, indústria e medicina (MAHAJAN et al., 2013).

Figura 3- Estrutura química da quitosana.



Fonte: Marvin

Assim, os polímeros com propriedades de bioaderência mais elevada são as que contêm grupos carboxílicos ou aminas, como a quitosana, sendo capaz de interagir com a mucina (KARAVAS; GEORGARAKIS; BIKIARIS, 2006). A quitosana é relatada como excipiente bioadesivo pela capacidade de interagir com a camada do muco por ligações de hidrogênio, interações eletrostáticas e hidrofóbicas (MENG-LUND et al., 2014).

A literatura aborda variados exemplos de desenvolvimentos com aplicação da quitosana. Patel, Patel e Patel (2011) desenvolveram comprimidos mucoadesivos vaginais, onde as formulações apresentavam a combinação de vários polímeros mucoadesivos, tais como Carbopol 934P, quitosana, carboximetilcelulose de sódio-CMC, alginato de sódio, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose-HPMC e hidroxipropil celulose-HPC. A formulação com HPMC:quitosana (1:1) e 100mg do fármaco, apresentou liberação prolongada e moderada bioadesão, nos estudos *ex vivo* foi verificado adesão de 24 horas no interior do canal vaginal.

Outro estudo destaca a obtenção de um sistema de liberação bioadesivo contendo nitrato de miconazol. Os comprimidos foram preparados utilizando-se quitosana e carbopol. Os autores verificaram que as formulações apresentaram propriedade

bioadesiva satisfatória e que tal propriedade pode ser modificada conforme a concentração dos polímeros na formulação (PENDEKAL; TEGGINAMAT, 2012).

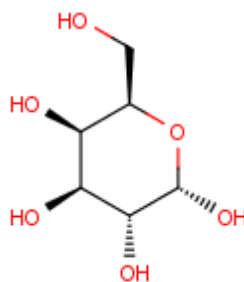
Outros trabalhos são encontrados na literatura visando à obtenção de um sistema para viabilizar o tratamento da candidíase vaginal. Younus Pasha; Bhat; Hani (2013) desenvolveram um sistema de liberação contendo metronidazol para o tratamento local da candidíase vaginal, através da técnica de evaporação de solvente utilizando polímeros bioadesivos tais como quitosana, HPC e CMC de sódio. Os autores verificaram que o filme bioadesivo foi eficaz para o tratamento de candidíase vaginal podendo ser utilizado como um novo sistema de liberação para a terapia local de candidíase vaginal.

Goma do Cajueiro

Goma do cajueiro é um polissacarídeo obtido a partir *Anacardium occidentale* L. por exsudação natural ou através de incisões no tronco e ramos da árvore do cajueiro, uma árvore que é cultivada no Nordeste do Brasil, Índia, Moçambique, Tanzânia, entre outros países (MOTHÉ; FREITAS, 2014; OLIVEIRA, 2008). Na região Nordeste do Brasil, encontra-se altamente disponível devido à abundância dos cajueiros presentes, representando uma fonte para os produtores, que aproveitam os cajueiros improdutivos em fase de declínio ou senescência (OLIVEIRA, 2008).

A goma do cajueiro é um heteropolissacarídeo constituído de galactose, arabinose, glicose, ramnose, manose e ácido glucurônico (OLIVEIRA, 2008). A literatura aborda que as concentrações dos polissacarídeos na goma do cajueiro são: galactose (72–61%), glicose (14–8%), arabinose (4.6–14%), ramnose (3.2–7%) e ácido glucurônico (4.7–5%); ficando claro que sua composição majoritária é de galactose (Figura 4) (MOTHÉ; FREITAS, 2013; SILVA et al., 2013).

Figura 4 - Estrutura química da galactose, principal polissacarídeo contido na goma do cajueiro.



Fonte: Marvin

A goma do cajueiro apresenta coloração amarela, é solúvel em água e possui grande potencial de industrialização (OLIVEIRA, 2008). Neste sentido, é utilizada na área cosmética, farmacêutica e alimentícias. Na farmacêutica apresenta propriedade aglutinante em cápsulas e comprimidos na aplicação em *drug delivery*, além de apresentar capacidade adesiva descrita na literatura (MOTHÉ; FREITAS, 2013; OLIVEIRA, 2008; LUO; WANG, 2014), a exemplo dos comprimidos adesivos bucais contendo curcumina e desenvolvidos utilizando a goma do cajueiro, os comprimidos desenvolvidos sugerem o potencial da goma do cajueiro na produção de comprimidos bioadesivos com potencial para contornar o metabolismo de primeira passagem (GOWTHAMARAJAN et al., 2012).

Blenda Polimérica

Segundo Domingos (2012), uma blenda polimérica é uma mistura de um ou mais polímeros que dá origem a um novo material, com características específicas desejadas, através da aditividade das propriedades dos polímeros puros. Essa mistura é um desenvolvimento importante para a indústria, visto que pode ser obtida por um mecanismo convencional de baixo custo que origina novos materiais com diversas aplicações (IMRE; PUKÁNSZKY, 2013).

O desenvolvimento de blendas poliméricas tem sido uma das principais áreas de pesquisa e desenvolvimento na ciência dos polímeros (MOURA, 2009). A formação destas blendas leva a formação de um novo material com propriedades não alcançadas pelos materiais individualmente, podendo esta também reduzir o custo do material (CERCLÉ; FAVIS, 2012; PANAPITIYA et al., 2014; QUENTAL et al., 2010).

A literatura aborda diversos métodos para obtenção da blenda polimérica, dentre eles a evaporação do solvente (casting), liofilizado, precipitação (GRABOVAC;

GUGGI; BEMKOP-SCHURCH, 2005; MAZZITELLI et al., 2013; SHANBHAG et al., 2008).

Por fim, como observado nos diversos artigos publicados na literatura o uso de polímeros com propriedades bioadesivas e de liberação prolongada é uma alternativa promissora para o desenvolvimento e otimização de varias forma farmacêuticas.

Propriedade mucoadesiva e teorias mucoadesivas

A mucoadesão é um processo complexo que utiliza várias teorias para explicar as etapas relacionadas a este fenômeno. De uma forma geral, as teorias de bioadesão abordadas na literatura incluem entrelaçamento físico (teoria de difusão e mecânica), ligações químicas (teoria eletrônica e de adsorção), força de deslocamento (teoria de fratura) e movimento da água do muco para o polímero (teoria de molhagem) (MADSEN et al., 2013).

A teoria da difusão considera que as moléculas mucoadesivas e as glicoproteínas do muco interajam proporcionando entrelaçamento físico e formação de uma camada de interpenetração construindo ligações secundárias (MAHAJAN et al., 2013; MADSEN et al., 2013).

Já a teoria mecânica ocorre a partir de um entrelaçamento do material adesivo em irregularidades ásperas de uma superfície. A superfície áspera e porosa do material proporciona uma maior área disponível para interação, favorecendo adesão pelo aumento da área de contato (MAHAJAN et al., 2013; KHUTORYANSKIY et al., 2011).

O processo de adesão da teoria eletrônica ocorre pela diferença de cargas entre as estruturas. As transferências de elétrons entre o muco e a formulação farmacêutica formam uma dupla camada de cargas elétricas proporcionando a formação de forças atrativas resultando na adesão (MAHAJAN et al., 2013; ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009; MADSEN et al., 2013).

Na teoria de adsorção a adesão ocorre através do contato do polímero bioadesivo com mucosa, resultando em interações como forças de Wan Der Waals e ligações de hidrogênio (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009; DIAS et al., 2007; MAHAJAN et al., 2013).

Considerando a teoria da aderência/fratura, esta refere-se à força necessária para a separação das superfícies envolvidas no processo de mucoadesão (DIAS et al., 2007;

MAHAJAN et al., 2013). A teoria de aderência é de extrema importância na mucoadesão visto que, segundo Andrews; Laverty; Jones, (2009), a melhor maneira de se avaliar um sistema mucoadesivo é através da determinação da força de aderência entre o polímero e substrato ligado (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009). Finalmente a teoria de molhagem é principalmente aplicável a sistemas mucoadesivos líquidos ou de baixa viscosidade sendo essencialmente uma medida da capacidade para “espalhamento” do princípio ativo ao longo do substrato biológico (UGWOKE et al., 2005).

Avaliação da mucoadesão

Para desenvolvimento de um sistema de entrega eficaz é necessário a realização de vários testes de mucoadesão nos polímeros e sistemas (TAKEUCHI et al., 2005).

Na literatura estão disponíveis variados testes a serem aplicados e essa diversidade tem provocado uma dificuldade na comparação dos resultados obtidos, visto que não há especificação sobre a metodologia correta a ser empregada na análise da bioadesão (FERRARINI et al., 2007).

A determinação do intumescimento, tempo de mucoadesão e força de mucoadesão são vistos na literatura como técnicas que caracterizam uma formulação mucoadesiva (HAN et al., 2015; PERIOLI et al., 2009). Grabovac; Guggi; Bemkop-Schurch (2005) avaliou o potencial mucoadesivo de 19 polímeros descritos na literatura por meio do tempo de mucoadesão e Trabalho Total de Aderência (TWA), verificando a influência do pH (3 e 7) e do método de secagem (precipitação e liofilização). O artigo concluiu que alguns polímeros apresentaram boa mucoadesão, e outros, baixa ou nenhuma mucoadesão.

CARACTERIZAÇÃO DE FÁRMACOS E FORMAS FARMACÊUTICAS

O estudo de pré-formulação é considerado a primeira fase de aprendizagem que ocorre antes do desenvolvimento de qualquer forma farmacêutica. Este é essencial para descoberta das características físico-químicas dos fármacos, assim como seu comportamento diante dos adjuvantes farmacêuticos (AULTON, 2005; MORAES, 2007).

A caracterização dos fármacos e formas farmacêuticas também encontra bases sólidas nos testes de controle de qualidade descritos em compêndios oficiais, tais como a Farmacopeia Brasileira, a qual contempla as monografias isoladas dos princípios ativos e formulações; além de métodos gerais aplicados na avaliação da qualidade dos compostos farmacêuticos. Em se tratando formas farmacêuticas sólidas, as farmacopeias preconizam testes como peso médio, dureza, friabilidade, dissolução, desintegração (FB 5, 2010).

O estudo de pré-formulação engloba também a aplicação de técnicas como Infravermelho (IV), Difração de Raios-X (DRX), Termogravimetria (TG) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) (FB 5, 2010; LACHMAN; LIEBERMAN; KANIG, 2001; ROLIM et al, 2015).

Análise Térmica como ferramenta no estudo de pré-formulação

A Análise Térmica é composta por um conjunto de técnicas termoanalíticas que, em associação, têm sido bastante utilizadas para produtos farmacêuticos em estudos de pré-formulação, sendo possível extrair informações sobre os eventos térmicos envolvendo os materiais, assim como visualizar potenciais incompatibilidades físico-químicas entre os insumos ativos e excipientes (TIBOLA, 2009). Desta forma, a Análise Térmica tem sido amplamente utilizada na caracterização de fármacos, materiais poliméricos e excipientes. Duas das principais técnicas desenvolvidas e recomendadas são a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e a Termogravimetria (TG) (DOBKOWSKI, 2006; SOVIZI; HOSSEINI, 2013).

Dados sobre compatibilidade fármaco-excipiente também podem ser alcançados por meio do auxílio de outras técnicas analíticas e espectroscópicas, tais como Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e Difração de Raios-X (DRX), para interpretação das possíveis interações entre compostos no estado

sólido (BHANDARI, 2014; NETO; NOVÁK; MATOS et al., 2009; LILTORP et al., 2011; JÚLIO et al., 2013).

DSC e TG/DTG são as técnicas mais comumente citadas na literatura para avaliar incompatibilidade em formulações farmacêuticas (AIGNER et al., 2011; BRUNI et al., 2010; TOSCANI; CORNEVIN; BURGOT, 2012). Em particular, DSC permite uma avaliação rápida de possíveis incompatibilidades, revelando mudanças ou desaparecimento dos eventos como fusão, além de outros processos exotérmicos, endotérmicos e variações nas entalpias de reação (LILTORP et al., 2011; NETO; NOVÁK; MATOS, 2009; TITA et al. 2011; TOMASSETTI et al., 2005). Já a TG permite visualizar as perdas de massa durante os eventos (MARINHO et al., 2013).

Determinação da cinética de degradação de compostos farmacêuticos por meio de análise térmica

A análise cinética vem sendo aplicada para estudar a decomposição térmica e tem recebido atenção considerável em diversos estudos na área farmacêutica (CHEN et al., 2014). O método não isotérmico estabelecido por Ozawa permite determinar os parâmetros de Arrhenius em condições dinâmicas (CHAVES et al., 2013) e estima os parâmetros cinéticos da reação a fim de prever a estabilidade dos produtos farmacêuticos (OLIVA; LIABRÉS; FARIÑA, 2011).

Neste caso, os parâmetros cinéticos de energia de ativação (E_a), fator de frequência (A) e ordem de reação (n) podem fornecer informações sobre o mecanismo de decomposição da reação, condições de armazenamento e estabilidade; os quais são correlacionados através de modelos matemáticos (CHAVES et al., 2013). Desta forma, a cinética de degradação é utilizada para avaliação da estabilidade de fármacos e formulações farmacêuticas, onde a E_a expressa a estabilidade da formulação (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Os métodos isotérmicos, diferentemente, são utilizados na determinação do tempo de meia-vida, que é o tempo necessário para a decomposição isotérmica da metade do composto (SHAMSIPUR et al., 2013).

As velocidades das reações podem classificar-se como: ordem zero, primeira ordem ou segunda ordem, de acordo com os expoentes que afetam as concentrações dos reagentes (ROLIM, 2010). Em muitos casos, devido à natureza complexa da

degradação, como é o caso de alguns polímeros, a cinética não é passível de ser descrita com ordem zero, primeira ou de segunda ordem (BOJAN, 2013).

3.4 COMPRIMIDO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, contendo um ou mais princípios ativos acrescidos de adjuvantes farmacêuticos (excipientes). Existem vários tipos de comprimidos, desde os convencionais ou de liberação imediata até aqueles de liberação retardada, programada ou controlada. Assim, o comprimido é capaz de liberar o fármaco no organismo de forma reprodutível e precisa (TOOLER; SCHMIDT, 2005).

Comprimidos de liberação imediata são aquelas formas farmacêuticas que não são modificadas intencionalmente por um desenho de formulação especial e/ou método de fabricação (FB 5, 2010).

Já os comprimidos de liberação retardada, controlada ou programada, possuem variações quanto à velocidade e proporção em que ocorre a liberação do fármaco, devido diversos fatores, incluindo características do próprio fármaco e sua interação com os adjuvantes escolhidos, que farão parte da formulação, e ainda, a tecnologia de produção destes comprimidos. Dentre as variantes que podem proporcionar esse comportamento incluem adição de polímeros à formulação, diferentes graus de solubilidade entre estes e os fármacos, ou ainda características de dureza e friabilidade, relacionados à tecnologia de obtenção, proporcionando assim, maior ou menor facilidade de liberação (SA, 2013).

Dessa forma, o processo de obtenção de comprimidos de liberação controlada envolve uma análise extensa sobre os adjuvantes a serem incluídos na formulação, interação com o princípio ativo, e as características físico-químicas desejadas para o tipo de comprimido que se pretende obter (SA, 2013).

Para comprimidos mucoadesivos constituídos de matrizes poliméricas, por exemplo, a liberação é uma influência de três processos, incluindo mecanismo de dissolução, difusão e erosão. Ou seja, em contato com o meio aquoso da mucosa, os polímeros hidrofílicos irão iniciar o processo de intumescimento por hidratação, da periferia para o centro, gradualmente, formando uma massa gelatinosa que controla a difusão do fármaco através da matriz polimérica. Ou ainda, podem ser submetidos a um relaxamento, resultando num processo de erosão dos polímeros (HUANBUTTA et al.,

2013). Em particular, um equilíbrio entre os três mecanismos é o ideal para uma liberação prolongada de fármacos.

Fármacos solúveis em meio aquoso terão maior facilidade para difundir na matriz polimérica que intumescer ou erodir, ao contrário de fármacos insolúveis. Para equilibrar essa tendência, valem-se da escolha de polímeros com maior ou menor grau de interação com o fármaco, seja por grau de ionização e interações de Van Der Waals, ou ainda pelas características físicas do comprimido, dureza e friabilidade, relacionados diretamente com grau de erosão e intumescimento (BROWN, 2004; SÁ, 2013).

MATERIAL E MÉTODOS

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

4. MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAIS

O fármaco cloridrato de pilocarpina foi cedido pela empresa Vegeflora Extrações do Nordeste Ltda, do grupo Centeflora (lote: VC-1101; Validade: 30-11-16). Foram utilizados os polímeros quitosana (Lote: 20091115), com grau de desacetilação de 75% e goma de cajueiro, obtido por purificação segundo metodologia descrita por Paula, Rodrigues e Rodrigues (1995) e Silva e colaboradores (2006), realizada através de parceria com o Laboratório de Ciências dos Materiais da Universidade Federal do Piauí.

As mucosas de porco utilizadas no ensaio de mucoadesão foram gentilmente doadas por um abatedouro da cidade de Glória do Goitá.

IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS MATÉRIAS PRIMAS, MISTURA FÍSICA E BLENDAS POLIMÉRICAS

Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Os espectros de absorção na região do infravermelho (4000 a 500 cm^{-1}) das matérias primas, misturas físicas do estudo de compatibilidade, mistura física (goma de cajueiro e quitosana)/pilocarpina e blenda polimérica/pilocarpina foram obtidos a partir de espectrofotômetro PerkinElmer[®] (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) (Miracle ATR, Pike Technologies Spectroscopic Creativity) com cristal de selênio, posteriormente os dados foram inseridos no OriginPro 8, para obtenção dos espectros de IV.

Difração de Raios-X

Os difratogramas das matérias primas, misturas físicas e blenda polimérica foram obtidos no difratômetro SIEMENS[®] (X-Ray Diffractometer, D-5000), equipado com ânodo de cobre ($K\alpha(\text{Cu})$ $1,54\text{ \AA}$). As amostras foram analisadas na faixa de 2° - 65° passo $0,02^\circ$ e tempo de aquisição de 1 segundo.

Análise Térmica

Termogravimetria (TG)

As curvas TG das matérias primas, misturas físicas e blenda polimérica foram obtidas em termobalança Shimadzu[®], modelo DTG-60H, sob atmosfera de nitrogênio com fluxo 50 mL.min⁻¹, em porta amostra de alumínio, sob razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹ numa faixa de temperatura de 25°C a 600°C. O experimento foi executado com amostras contendo 2 e 4 mg ($\pm 0,4$) para substâncias isoladas e em mistura física, respectivamente. As curvas TG obtidas foram analisados por meio do software TA-60WS (Therma Analysis), versão 2.20 da Shimadzu[®].

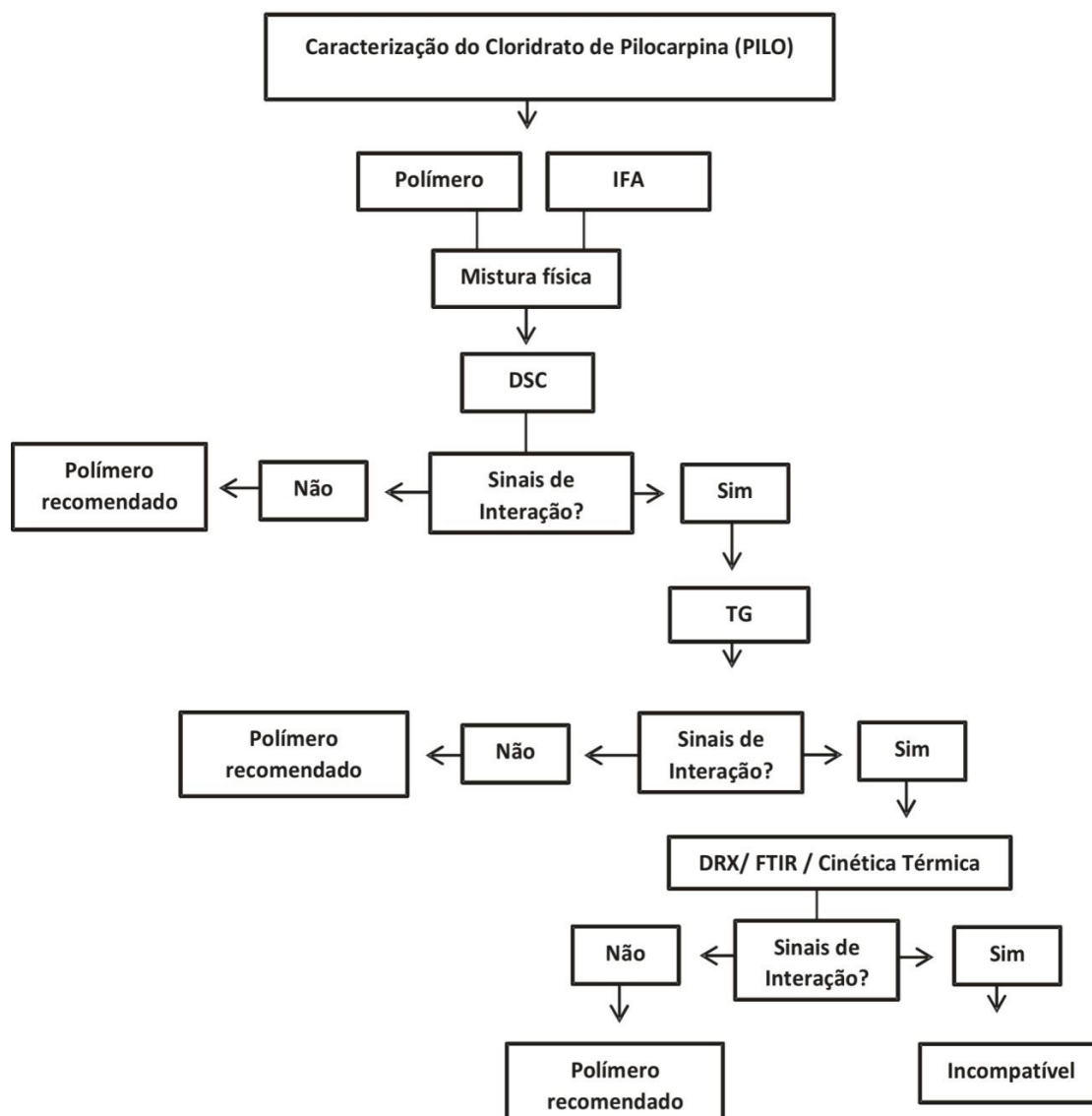
Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As curvas DSC das matérias primas, misturas físicas e blenda polimérica foram obtidas por meio de calorímetro Shimadzu[®], modelo DSC-60, em atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL.min⁻¹, razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹ numa faixa de temperatura de 25°C a 500°C. O procedimento foi realizado em porta-amostra de alumínio contendo 2 e 4 mg ($\pm 0,4$) para substâncias isoladas e em mistura física, respectivamente. As curvas obtidas foram analisados por meio do software TA-60WS (Therma Analysis), versão 2.20 da Shimadzu[®].

4.3 ESTUDO DE COMPATIBILIDADE E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO TÉRMICA

O estudo de compatibilidade foi conduzido de acordo com o fluxograma apresentado na Figura 5.

Figura 5 - Fluxograma do estudo de interação do cloridrato de pilocarpina e polímeros mucoadesivos.



Fonte: Autoria própria

4.3.1 Cinética de Degradação Térmica

A cinética de degradação não isotérmica foi calculada a partir da obtenção de curvas TG nas razões de aquecimento 10, 20 e 40°C.min⁻¹, com amostras de 4 mg (± 0,3), de acordo com o modelo proposto por OZAWA, (1965), onde o coeficiente angular (slope) do gráfico, que correlaciona log A vs. 1/T (K⁻¹), fornece a Ea do processo. Os valores do fator frequência (A) e da ordem de reação também são obtidos neste estudo cinético, a partir do gráfico que correlaciona a massa residual da amostra

pelo tempo reduzido em minutos (CHAVES et al., 2013; COSTA et al., 2013; OZAWA, 2000; VIEIRA et al., 2014). Os dados obtidos foram analisados por meio do software TA-60WS® (Thermal Analysis) versão 2.20 da Shimadzu®.

OBTENÇÃO DOS SISTEMAS POLIMÉRICOS

A mistura física (MF) foi obtida a partir de trituração e mistura da quitosana e goma do cajueiro, com auxílio de gral e pistilo, com duração de 1 minuto e na proporção de 1:1 (p/p). Este procedimento foi realizado, visando maximizar as interações entre os compostos, uma vez que os excipientes estarão em proporções menores em uma formulação farmacêutica (SOARES-SOBRINHO et al., 2010).

Para obtenção da blenda polimérica, a goma do cajueiro foi solubilizada em água destilada e a quitosana em solução de ácido acético a 2% com agitação constante por 12 horas, seguida da mistura dos líquidos em proporção de 1:1. A mistura foi rotaevaporada seguida por liofilização. O preparo foi primeiramente congelado em ultrafreezer a $-90^{\circ} \pm 5^{\circ}\text{C}$ por 24 h, e em seguida, liofilizada (Liotop®) sob pressão de 24 µmm de Hg; vácuo 220 ± 2 Vca por 96 h. A metodologia desenvolvida segue adaptação de Grabovac; Guggi; Bemkop-Schurch (2005). O produto foi acondicionado em frascos-ampola hermeticamente fechados e armazenados em dessecador de vidro sob vácuo.

Após obtenção da MF e da blenda segundo metodologia citada anteriormente, o cloridrato de pilocarpina foi adicionado em cada preparação e o pó obtido foi denominado de mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina, respectivamente.

DESENVOLVIMENTO DA FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDO

Obtenção dos Comprimidos

Os comprimidos foram obtidos por compressão direta do material em uma compressora rotativa marca sellc e modelo w216. Foram utilizados punções circulares côncavos de 5 mm. A produção foi realizada com as seguintes misturas: quitosana/pilocarpina, goma do cajueiro/pilocarpina, mistura física/pilocarpina e

blenda/pilocarpina. Foi adicionado ainda na formulação 10% de celulose microcristalina PH 101 (Lote: AL 4666; Fabricante: All Chemistry) com objetivo de facilitar o processo de compressão. Os comprimidos apresentam um peso médio de 70 mg distribuídos da seguinte forma: 10% de celulose microcristalina PH 101, 7,142% (5 mg) de fármaco e 82,85% de quitosana, goma do cajueiro, mistura física ou blenda.

Controle de Qualidade

Peso médio

Todos os comprimidos desenvolvidos foram pesados em balança analítica Sartorius AG GOTTINGEN CP225D, seguida a obtenção do peso médio dos mesmos segundo metodologia preconizada pela Farmacopeia Brasileira (FB 5, 2010). A faixa de peso médio dos comprimidos permite um limite de variação de $\pm 10\%$ (FB 5, 2010).

Dureza

O teste de dureza dos comprimidos durante o processo de produção e após foi realizado com o objetivo de controlar tal parâmetro. O equipamento utilizado foi Durômetro VanKel VK 40/2000. Esta determinação também seguiu as recomendações descritas pela Farmacopeia Brasileira (FB 5, 2010).

Avaliação da mucoadesividade

Força de Mucoadesão Ex-vivo

A força de mucoadesão ex-vivo foi avaliada por meio de um texturômetro (Figura 6) da marca TA. XT plus, utilizando mucina de estômago suíno (tipo II) (Sigma-Aldrich®) com metodologia adaptada (PERIOLI et al., 2004; HIRATA ; BRUSCHI, 2010 ; CARVALHO, 2009).

O disco de mucina foi preparado por compressão de 250 mg de mucina de estômago suíno, com diâmetro de 13 mm. O disco foi colado com cianoacrilato sobre um suporte específico e umedecido com dispersão de mucina 8% (p/p) por um tempo de

30 s para assegurar o contato íntimo entre a amostra e o disco. No probó do equipamento o comprimido foi colado com cianoacrilato. O teste foi iniciado com a adesão do comprimido ao disco, com uma força de 1 N, mantida por 60s. A força máxima adesiva (deslocamento) foi resultante da média de três medições ($n = 3$).

Figura 6. Ilustração do comprimido fixado no probó e na parte inferior disco de mucina para iniciar o teste de força de mucoadesão.



Fonte: Autoria própria

Tempo de Mucoadesão Ex-vivo

O tempo de mucoadesão ex-vivo foi realizado (em triplicada) em dissolutor Nova Ética, utilizando metodologia adaptada de Perioli et al. (2004); Mishra; Ramteke (2011); Nagaveni et al. (2013). Em cada cuba, uma mucosa de porco foi aderida na superfície lateral interna com cola de cianoacrilato. Na mucosa, cada comprimido, após a adição de 50 μL de tampão fosfato ($\text{pH } 6,8 \pm 0,05$), foi aderido com aplicação de uma força reduzida com a ponta do dedo, por 20s, até adesão completa. Após esse procedimento, a cuba foi cheia com 500 mL do tampão fosfato, mantido à 37°C e após 2 minutos, foi aplicado uma velocidade de agitação de 75 rpm para simular a cavidade bucal. O comportamento dos comprimidos foi então monitorado até desprendimento ou completa dissolução.

Porcentagem de Intumescimento

O intumescimento dos comprimidos foi verificado segundo metodologia (HERMANS et al., 2014) baseado na equação 01, onde II é o índice de intumescimento, P_o é o peso inicial do comprimido e P_t é o peso do comprimido em determinados tempos após exposição a solução tampão fosfato (pH $6,8 \pm 0,05$).

O comprimido foi colocado em contato com a solução tampão e nos tempos determinados é retirado, o excesso de água é retirado por adsorção em papel toalha, por 1min. Os comprimidos foram avaliados em tempos definidos de 5, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 min. Experimento realizado em triplicata.

Equação 01- Determinação do índice de intumescimento.

$$II = \frac{P_t - P_o}{P_o} \times 100$$

Fonte: Hermans et al., 2014.

Liberação do cloridrato de pilocarpina

A taxa de liberação foi realizada em dissolutor Nova Ética com metodologia adaptada de (PERIOLI et al., 2004; SOGIAS et al., 2012). Os comprimidos foram adicionados no aparato cesta e nas cubas foram inseridos 500 mL de tampão fosfato (pH $6,8 \pm 0,05$), mantidos à 37°C e após 2 minutos, foi aplicado uma velocidade de agitação de 75 rpm e alíquotas de 5mL foram retiradas do meio de liberação após 5, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 min. As amostras foram filtradas em membrana de 0.45 mm e estudo realizado com $n=8$.

A concentração do cloridrato de pilocarpina liberado foi quantificada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-CLAE. O método de quantificação aplicado foi USP36 "Cloridrato de Pilocarpina", utilizando fase móvel: metanol e tampão fosfato (35:65), coluna packing L11 (coluna analítica foi uma Ascentis® Phenyl), detector - 215nm, temperatura: 35°C , volume de injeção 20µL.

As dimensões da coluna analítica são 25cm x 4,6 mm. A fase estacionária é constituída por partículas de 5 µm de diâmetro.

O equipamento utilizado na quantificação foi: Bomba: LC-30AD LIQUID CHROMATOGRAPH, NEXERA X2; Controlador: CBM-20A COMMUNICATIONS BUS MODULE; Auto injetor: SIL-30AC AUTOSAMPLER, NEXERA X2; Forno: CTO-20 Prominence Column Oven com detector: SPD- M20A Prominence DIODE ARRAY. Após realização das análises o Software: LabSolutions Version 1.25 foi utilizado para obtenção dos cromatogramas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

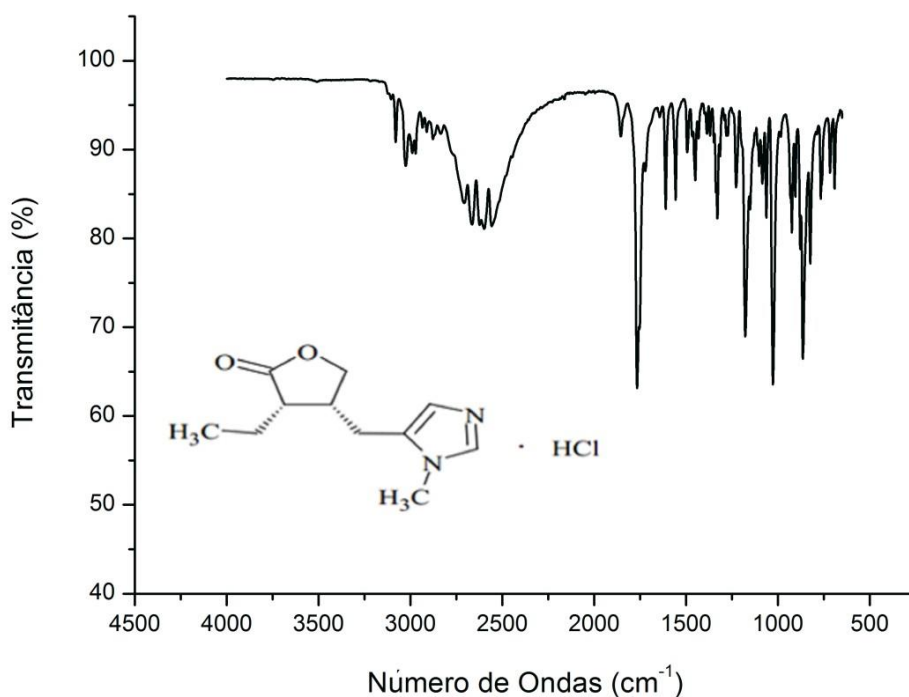
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO CLORIDRATO DE PILOCARPINA, QUITOSANA E GOMA DE CAJUEIRO

Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho

Na espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV) do cloridrato de pilocarpina (Figura 7) é possível identificar nas regiões de 2800 e 3200 cm^{-1} as bandas de absorção referentes às vibrações CH, CH₂, CH₃ e NH. O sinal em 1765 cm^{-1} refere-se ao estiramento da carbonila presente no anel lactônico. Além disso, na região de 1600 cm^{-1} observamos as bandas referentes aos estiramentos C=C do segundo anel presente na molécula da pilocarpina (SANTOS 2012; ZOPPI et al., 2012).

Figura 7 - Espectroscopia de absorção da região do infravermelho do cloridrato da pilocarpina.

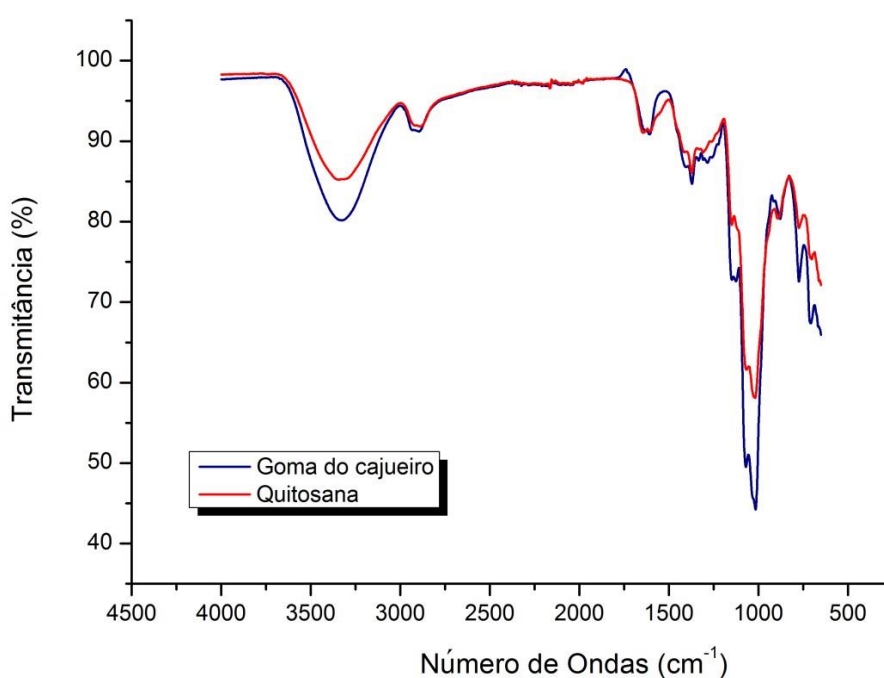


Fonte: Autoria própria

A quitosana, por sua vez (Figura 8) apresenta uma banda na região 3287 cm^{-1} característico dos estiramentos OH, havendo sobreposição nesta região com a banda referente a ligação NH. Na região entre $3000\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$ ocorre a presença de bandas referentes ao estiramento de grupos C-H simétricos e assimétricos. Observa-se ainda a deformação axial de C=O de amida, em torno de 1655 cm^{-1} referente a presença de unidade do monômero não desacetilado. Em 1379 cm^{-1} há uma banda referente a deformação angular simétrica de grupos CH_3 , e na região entre $1150\text{-}890\text{ cm}^{-1}$ há uma banda larga referente a estrutura polissacarídica da quitosana, com as bandas em 1076 cm^{-1} referente a ligações éter (C-O-C) e em 894 cm^{-1} indicando a presença de ligações glicosídicas (SILVA et al., 2014).

A goma do cajueiro é composta principalmente de galactose e outros açúcares, distribuídos entre arabinose, glicose, ramnose, manose e ácido glicurônico e galacturônico (OLIVEIRA; PAULA; PAULA et al., 2014; KUMAR et al., 2012). Devido a sua composição majoritária de galactose, seu espectro de IV (Figura 8) poucas diferenças são observadas quando comparados ao espectro da quitosana pura, sendo bem nítida a diferença na região entre $1700\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$, pois neste biopolímero não há a presença de grupos amidas, pois não há a presença de nitrogênio em sua estrutura (MOTHÉ; FREITAS, 2013).

Figura 8 - Espectroscopia de absorção da região do infravermelho da quitosana e goma do cajueiro.

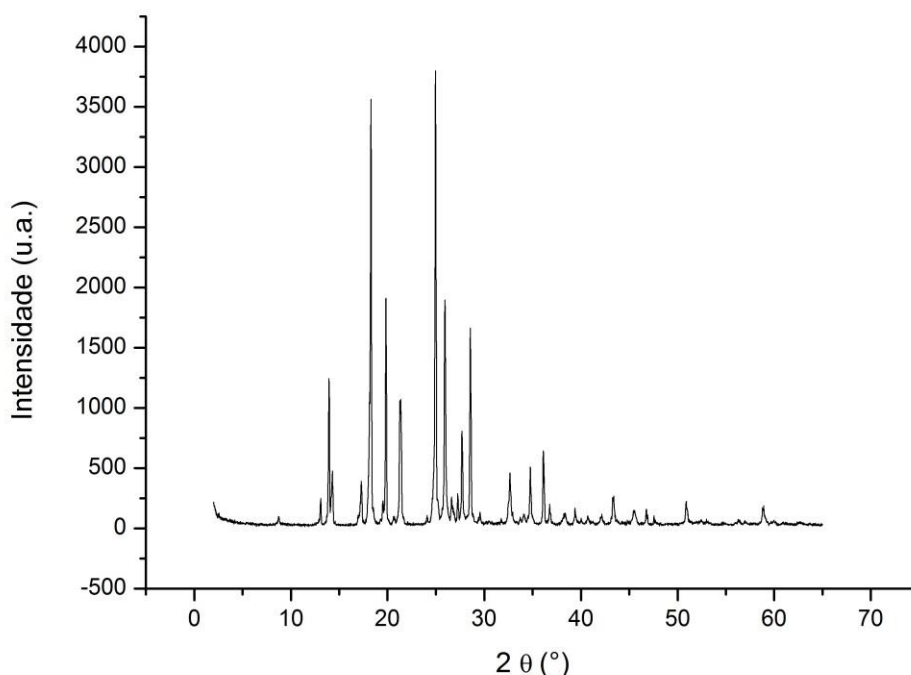


Fonte: Autoria própria

Difração de Raios-X

O difratograma do cloridrato de pilocarpina (Figura 9) apresenta picos característicos bem definidos, evidenciando seu comportamento cristalino. No difratograma apresentado foram enviados os picos referentes as angulações em 13,94°, 18,28°, 19,84°; 21,38°, 24,96°, 25,94°, 28,56°, assim como descrito por Zoppi e colaboradores (2012).

Figura 9– Difratograma de Raios-X do cloridrato de pilocarpina



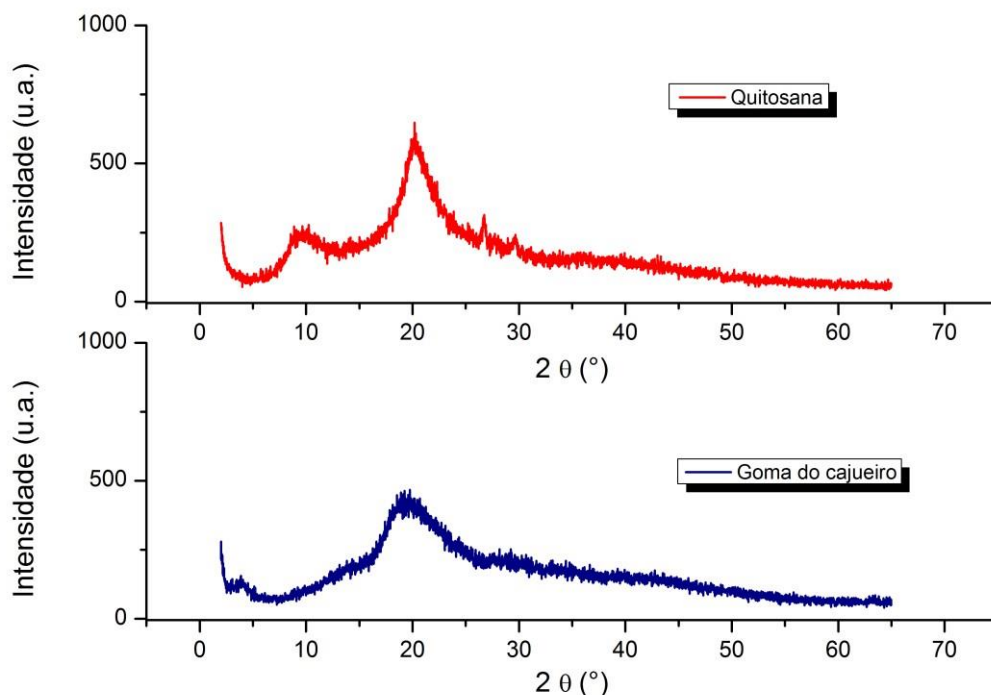
Fonte: Autoria própria

No difratograma da quitosana (Figura 10) é possível visualizar um comportamento cristalino, onde são identificados picos largos (ANTONIOU et al., 2015; QI; XU, 2004; RAKKAPAO et al., 2011).

A goma do cajueiro (Figura 10) possui difratograma representando uma menor cristalinidade se comparada com a quitosana, apresentando um amplo pico em 23° (OKOYE; ONYEKWEL; KUNLE, 2012; OLIVEIRA; PAULA; PAULA et al., 2014). A literatura aborda ainda que na determinação do percentual de cristalinidade a goma do

cajueiro pode apresentar variações quanto ao percentual amorfo ou cristalino, devido a fatores atrelados ao processamento do polímero (ANDRADE et al., 2013).

Figura 10 – Difratoograma de Raios-X da quitosana e goma do cajueiro.



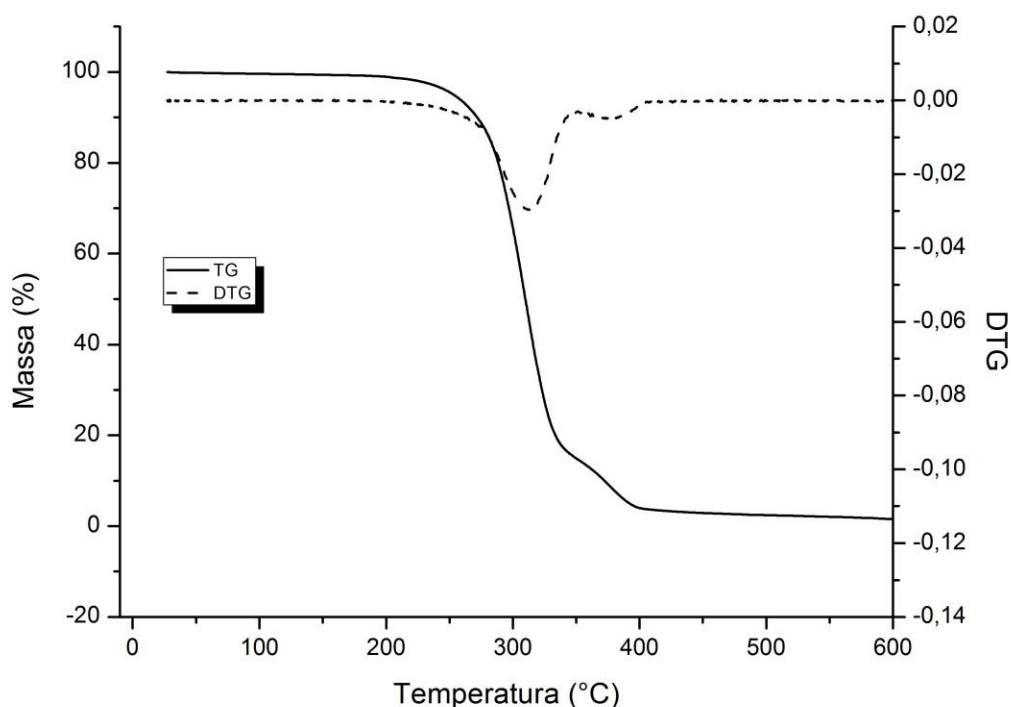
Fonte: Autoria própria

CARACTERIZAÇÃO TÉRMICA E CINÉTICA DE DEGRAÇÃO

Termogravimetria (TG)

A curva TG/DTG da pilocarpina (Figura 11) na razão de 10°C/min, apresenta dois eventos: o primeiro ocorre entre 285,60°C e 329,12°C, com perda de massa (Δm) de 79,43%; e o segundo ocorre entre 364,02°C e 391,12°C, com perda de massa (Δm) de 9,94%. Ambos são característicos da degradação do IFA (SALEH et al., 2014).

Figura 11 - Curva TG/DTG do cloridrato da pilocarpina.



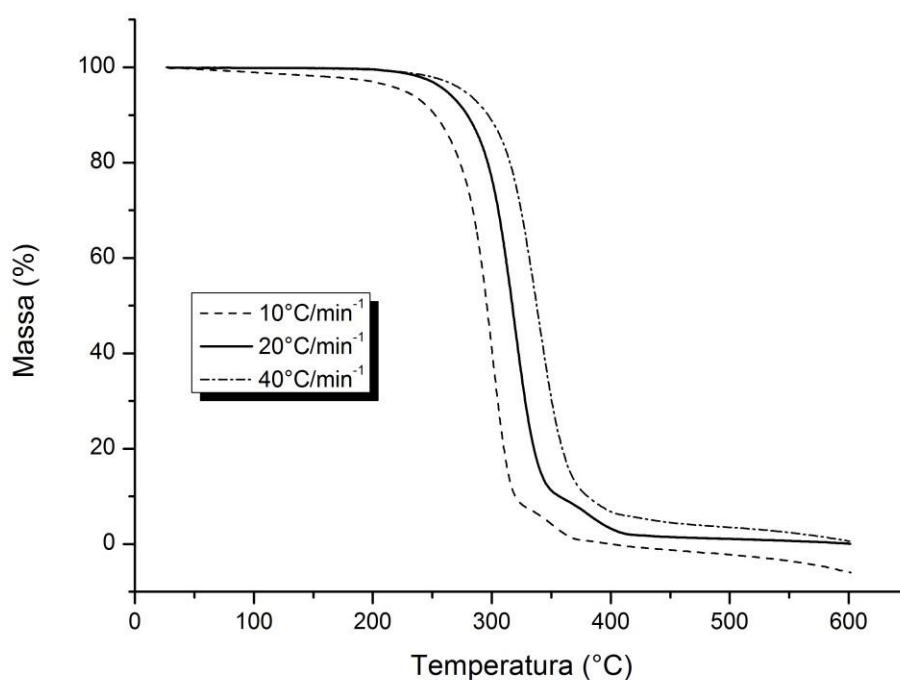
Fonte: Autoria própria

A variação de massa identificada na curva TG da pilocarpina permite o cálculo da sua cinética de degradação térmica não isotérmica, através do modelo de Ozawa (BROWN, 2001; SOARES-SOBRINHO et al., 2010; TIȚA et al., 2008). A determinação dos parâmetros cinéticos de fármacos e excipientes é um dos pré-requisitos para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, uma vez que determinam parâmetros chave para avaliação de sua estabilidade, como a energia de ativação (E_a) requerida para desencadear a termólise (SOARES-SOBRINHO et al., 2010; SOVIZI et al., 2010; VIEIRA et al., 2014).

As curvas TG em diversas razões de aquecimento (A) (Figura 12) foram obtidas para promover a correlação de $\log A \times 1.T^{-1}$ (Figura 13a), a partir do modelo proposto por Ozawa em 1965 (Figura 13.b). Através deste foram calculados os parâmetros cinéticos energia de ativação (E_a) em $88,86 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e fator frequência em $3,17 \times 10^7 \text{ min}^{-1}$. A E_a é um parâmetro muito relevante para estudos de compatibilidade, uma vez que quanto maior a E_a do sistema, maior é sua estabilidade térmica e vice-versa (SOVIZI, 2010).

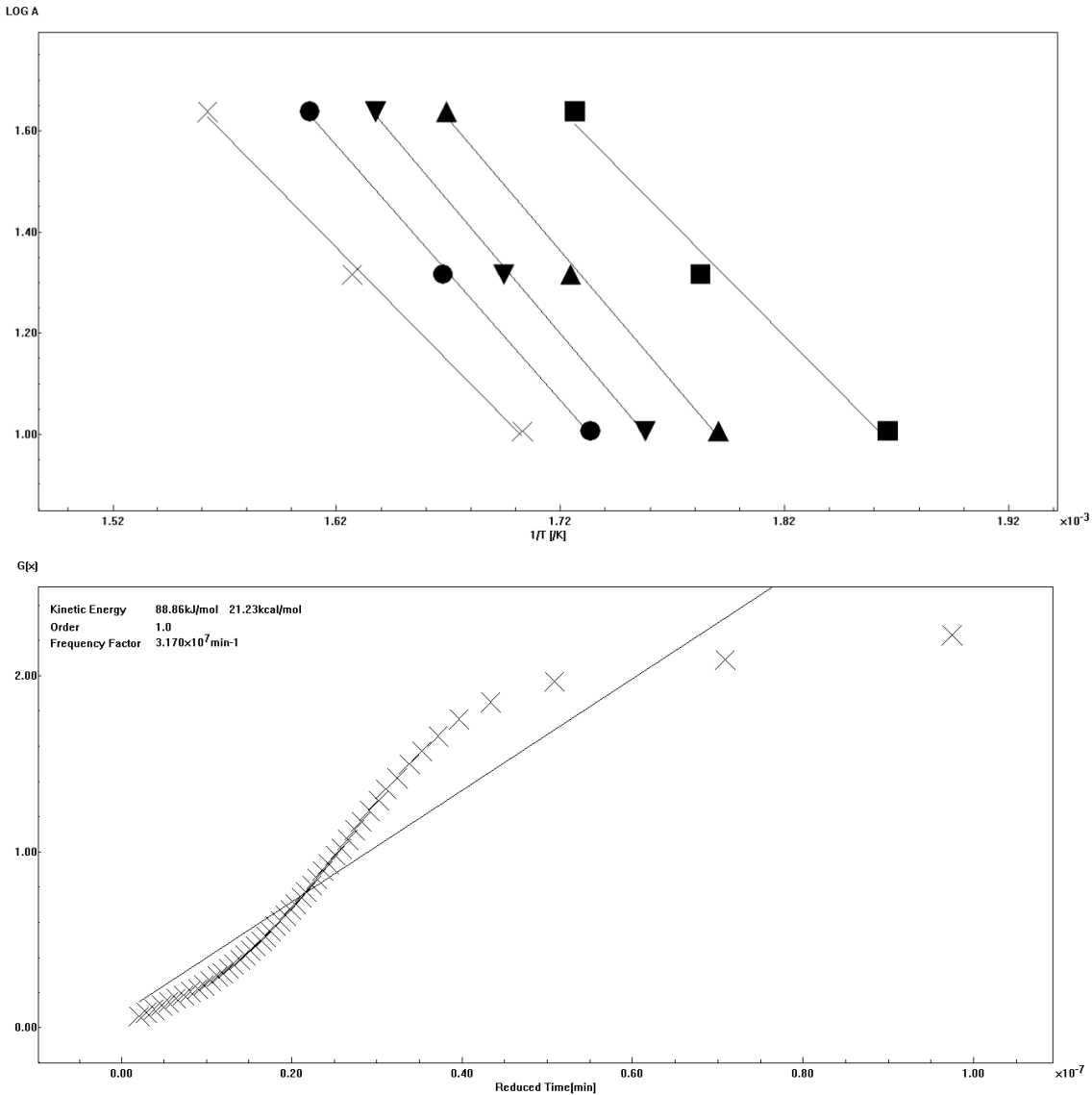
A ordem de reação do cloridrato de pilocarpina foi estimada de acordo com a linearidade da reta obtida para o gráfico $G(x)$ versus o tempo reduzido em minutos (Tabela 2), que demonstrou tratar-se de uma reação de primeira ordem. Frente a literatura, uma reação de primeira ordem ocorre quando a velocidade da reação é dependente da concentração dos reagentes (MELO et al., 2015).

Figura 12- Curva TG da pilocarpina em diferentes razões de aquecimento.



Fonte: Autoria própria

Figura 13. a) Correlação do LogA x 1.T⁻¹; b) Gráfico da função G(x) vs. Inverso da temperatura da pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

Tabela 2 – Linearidade de diferentes ordens de reação da cinética de degradação da pilocarpina.

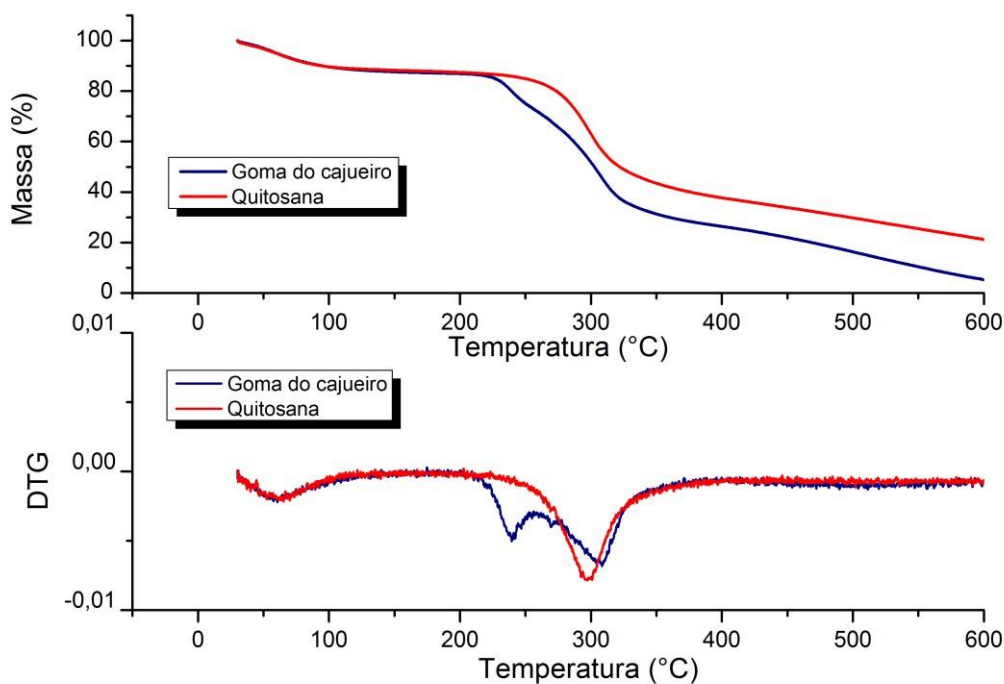
Ordem da Reação		Parâmetros					r ²
0	G(x)	0,15	0,3	0,42	0,61	0,81	0,9618
	RT	0,06	0,16	0,17	0,24	0,37	
1 ^a	G(x)	0,15	0,35	0,76	1,35	1,84	0,9849
	RT	0,05	0,13	0,22	0,31	0,43	
2 ^a	G(x)	0,1	0,82	2,02	3,14	4,69	0,9291
	RT	0,05	0,18	0,27	0,32	0,4	

Fonte: Autoria própria

A curva TG/DTG da quitosana (Figura 14) apresenta o primeiro evento de perda de massa em temperatura inferior a 100°C ($\Delta m \cong 13\%$), referente a perda de água da amostra; e o segundo evento na faixa de temperatura de 261 a 329°C ($\Delta m \cong 35,76\%$), referente a decomposição térmica do polissacarídeo (ANTONIOU et al., 2015 ; ARORA et al., 2011).

A goma do cajueiro (Figura 14) também apresenta seu primeiro evento de perda de massa abaixo de 100°C ($\Delta m \cong 10,3b\%$), podendo ser atribuída a perda de água, já que a goma do cajueiro apresenta caráter hidrofílico (MOTHÉ; FREITAS, 2013; OLIVEIRA; PAULA; PAULA et al., 2014). O segundo e o terceiro evento de perda de massa estão relacionados a condensação dos gupos e degradação da goma do cajueiro: o primeiro ocorre de 231,63 a 246,35°C ($\Delta m \cong 12,36\%$); e o segundo evento ocorre de 290,94 a 317,10°C ($\Delta m \cong 28,94\%$) (MOTHÉ; FREITAS, 2013).

Figura 14. Curva TG/DTG da quitosana e goma do cajueiro.

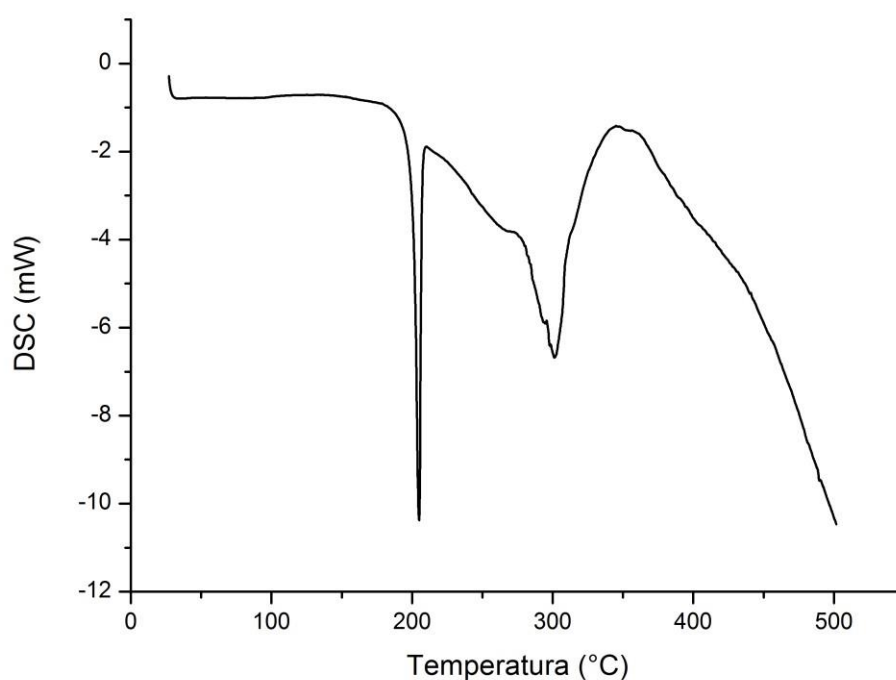


Fonte: Autoria própria

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Na curva DSC da pilocarpina (Figura 15), o primeiro evento endotérmico iniciado em 200,43°C até 206,96°C ($\Delta E = -203,78 \text{ Jg}^{-1}$), característico do evento de fusão do fármaco (ZOPPI et al., 2012), seguido de sucessivos eventos relacionados a degradação do mesmo. Através desta curva é possível identificar que a pilocarpina inicia seu processo de decomposição térmica em 275,25°C, imediatamente após a fusão.

Figura 15- Curva DSC da pilocarpina.



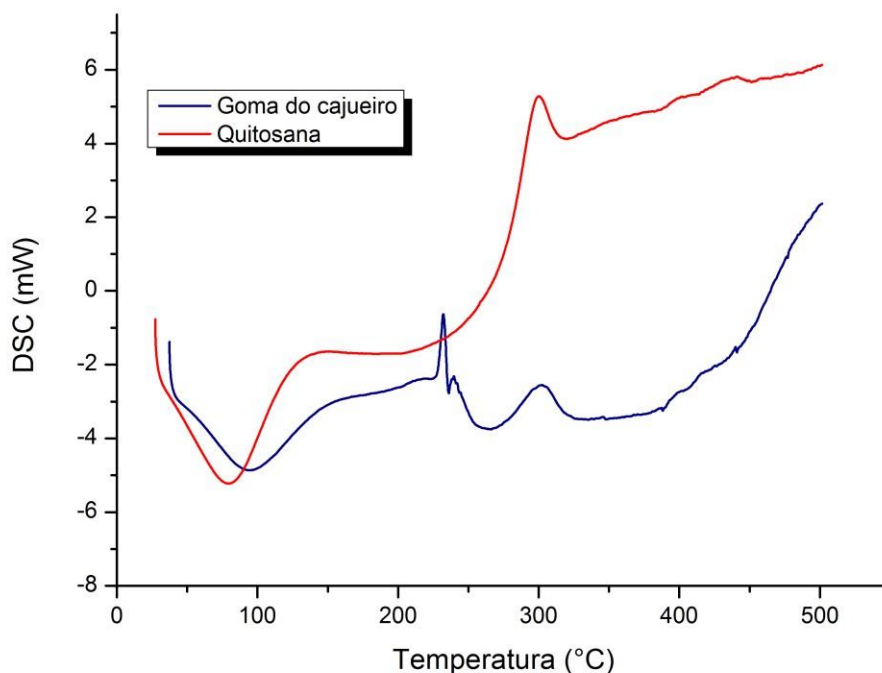
Fonte: Autoria própria

Na curva DSC da quitosana (Figura 16) são identificados dois eventos: o primeiro, endotérmico, ocorre em 79,46°C e é típico de perda de água da amostra; já o segundo, exotérmico, ocorre em 270,89°C e está relacionado a degradação da amostra (GÓMEZ-BURGAZ et al., 2009) (Figura 14).

Na curva DSC da goma do cajueiro (Figura 16) foram identificados um pico endotérmico em 94°C, referente à saída de água fissorvida e dois picos exotérmicos. Os picos exotérmicos são relativos à decomposição da amostra e ocorrem em

temperaturas de 245 e 310°C. Os dados da curva DSC, corroboram com a curva TG/DTG (Figura 14) (OLIVEIRA; PAULA; PAULA et al., 2014).

Figura 16- Curva DSC da quitosana e goma do cajueiro.



Fonte: Autoria própria

ESTUDO DE COMPATIBILIDADE E CINÉTICA DE DEGRADAÇÃO TÉRMICA

Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Na mistura física quitosana/pilocarpina (Figura 17, Tabela 3) os eventos individuais da quitosana foram mantidos, entretanto, o evento característico da fusão do fármaco desapareceu. Este fenômeno propõe que há interação entre os dois compostos frente ao aquecimento, porém não indica necessariamente uma incompatibilidade, mas demonstra a miscibilidade entre os compostos, repercutindo assim em ausência ou redução da intensidade do pico de fusão na curva DSC da pilocarpina (BHANDARI, 2014; COSTA et al., 2013; SANTOS et al., 2013; TIȦ et al., 2011).

Para a goma do cajueiro/pilocarpina (Figura 18, Tabela 3), é identificado antecipação de 34,33°C do T_{onsetF} de fusão (T_{onsetF}) o que poderia sugerir incompatibilidade do sistema. De acordo com a literatura, a antecipação da T_{onsetF} representa alterações nas forças das ligações intermoleculares que sustentam o cristal do material. Se este tem sua estrutura enfraquecida, é necessário menor quantidade de energia para rompê-la e, portanto, a fusão ocorre em temperaturas inferiores, o que indica prejuízo para a estabilidade do material (STULZER et al., 2008; VIEIRA et al., 2014).

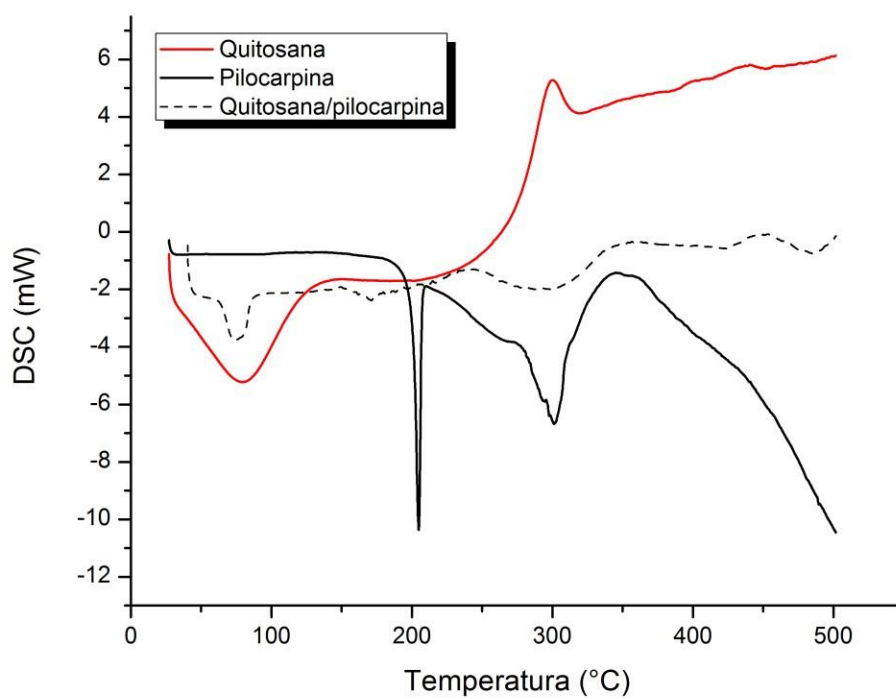
Tabela 3 – Valor do T_{onsetF} do fármaco e misturas.

Amostra	T_{onsetF} (°C)
Pilocarpina	188,52
Pilocarpina/quitosana	-
Pilocarpina/goma do cajueiro	154,19

Legenda: T_{onsetF} (Temperatura Inicial de Fusão).

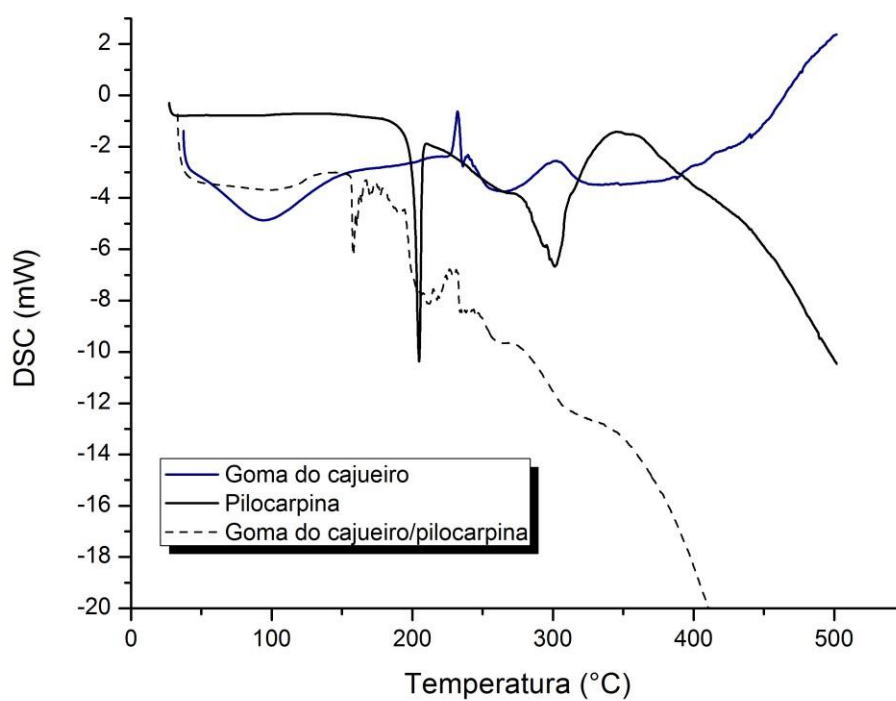
Fonte: Autoria própria

Figura 17. Curva DSC da quitosana, pilocarpina e quitosana/pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

Figura 18. Curva DSC da goma do cajueiro, pilocarpina e goma do cajueiro/pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

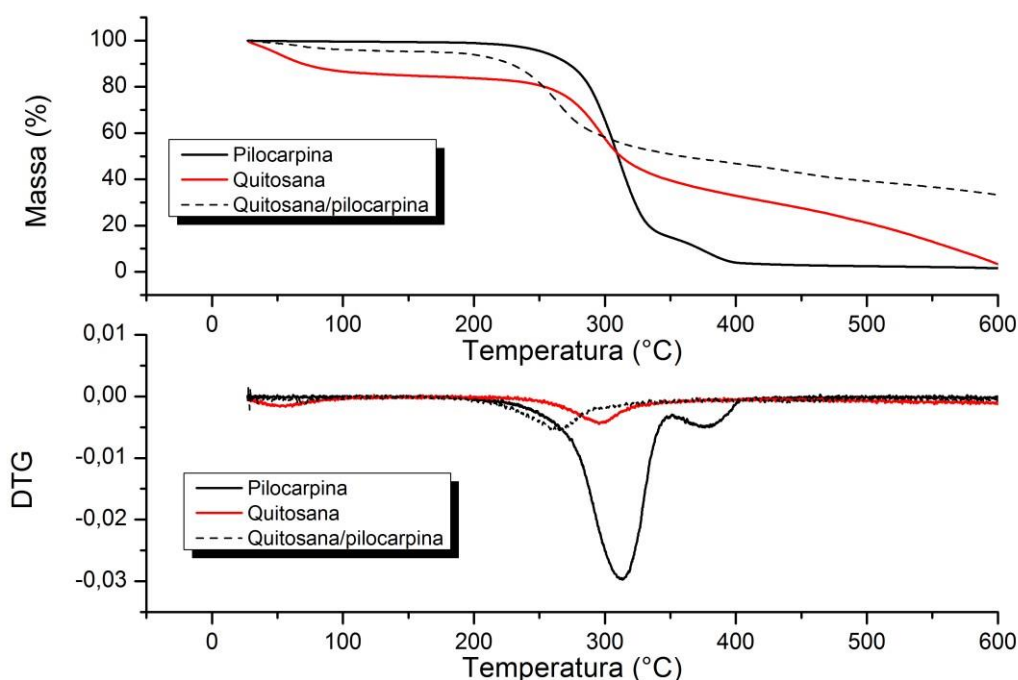
CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

Termogravimetria (TG)

Nas curvas TG/DTG das misturas foram observadas variações relativas a antecipação da T_{onsetD} de degradação da pilocarpina. Na mistura quitosana/pilocarpina (Figura 19) ocorreu antecipação de 37,08°C, e na mistura goma do cajueiro/pilocarpina (Figura 20) esta antecipação foi de 49,59°C.

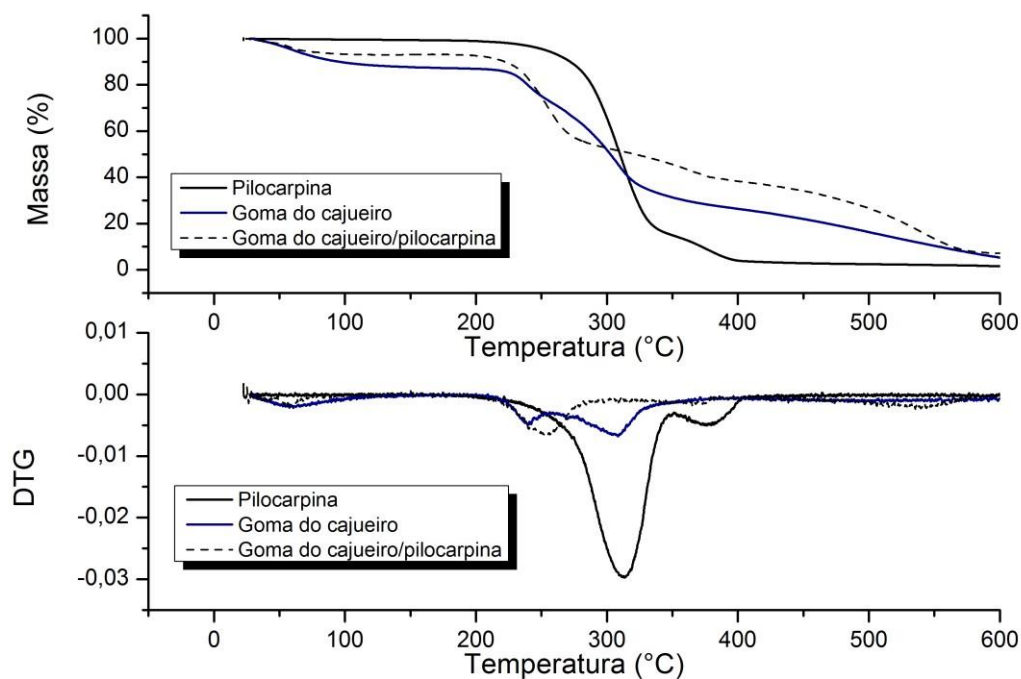
Apesar de evidenciadas antecipações na T_{onsetD} nas misturas físicas, as mesmas não concluem incompatibilidade. Assim, estudos adicionais foram realizados visando permitir uma melhor análise e aumentar os indicadores relacionados a compatibilidade ou incompatibilidade conforme mencionado na figura 5. Para este fim, técnicas como FTIR, DRX e cinética térmica de degradação não isotérmica auxiliam o esclarecimento (BHANDARI, 2014; GANESH et al., 2010).

Figura 19. Curva TG/DTG da quitosana, pilocarpina e quitosana/pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

Figura 20- Curva TG/DTG da goma do cajueiro, pilocarpina e goma do cajueiro/pilocarpina.

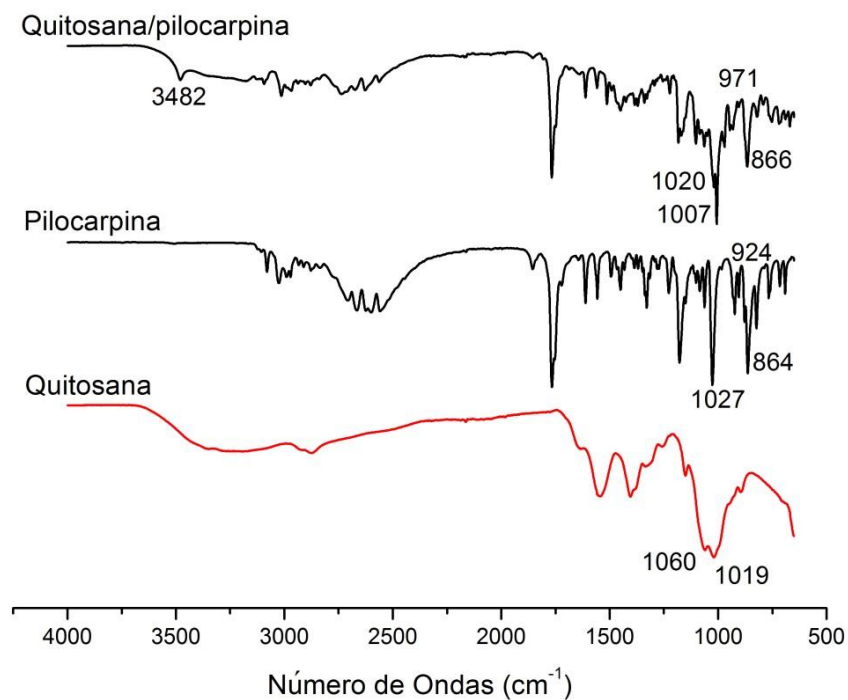


Fonte: Autoria própria

Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho

O espectro de IV da mistura física quitosana/pilocarpina (Figura 21) apresenta picos característicos de OH, em 3482 cm^{-1} . Há um deslocamento do pico relacionado ao grupamento C-O da pilocarpina expresso em 1027 cm^{-1} para 1007 cm^{-1} na mistura física, indicando que neste ponto da molécula existe o estabelecimento de uma interação fraca entre a pilocarpina e a quitosana (SILVERSTEIN; BASSLER; MORRILL, 1994). Já na região referente as estruturas polissacarídicas o pico expresso em 924 cm^{-1} da pilocarpina é deslocado para 971 cm^{-1} , indicando que nesta região do polímero há o estabelecimento de uma interação forte junto ao fármaco.

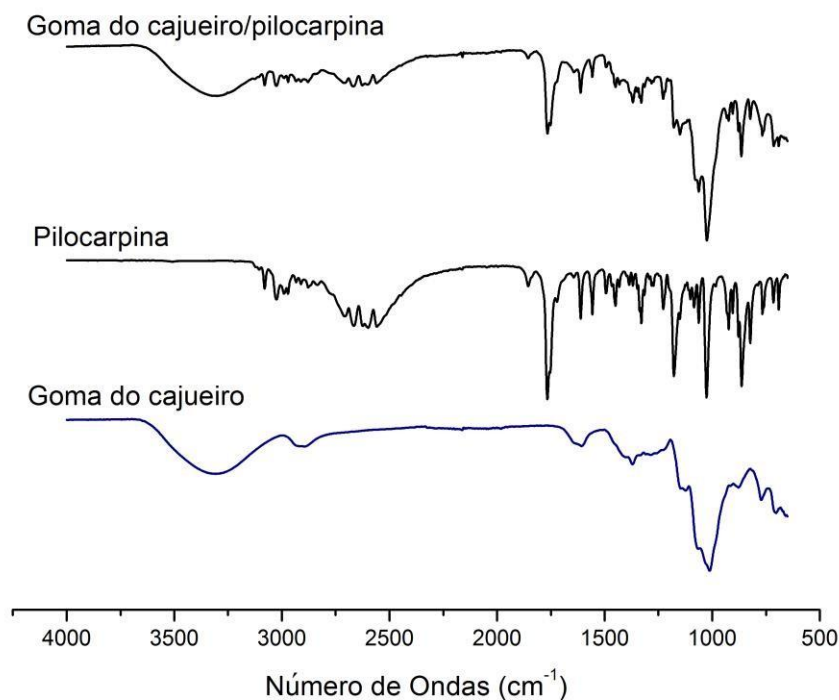
Figura 21- Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho da quitosana, pilocarpina e quitosana/pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

a mistura física goma do cajueiro/pilocarpina (Figura 22) é evidente, que as regiões características da pilocarpina e da goma do cajueiro foram preservadas.

Figura 22- Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho da goma do cajueiro, pilocarpina e goma do cajueiro/pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

Diante dos resultados avaliados fica evidente que há interação entre pilocarpina e a quitosana, visto que ocorre surgimento de pico, além de expressivos deslocamentos de picos já existentes. Essas interações apresentadas na mistura pilocarpina / quitosana é indícios de possíveis interações pela presença de possíveis interações (hidroxilas) na estrutura da quitosana aumentando a probabilidade de formação de interações. Já na mistura pilocarpina/goma de cajueiro não foram evidenciados indícios de interação (BHANDARI, 2014). Conforme mencionado na figura 5 é necessário a realização de outras técnicas confirmatórias.

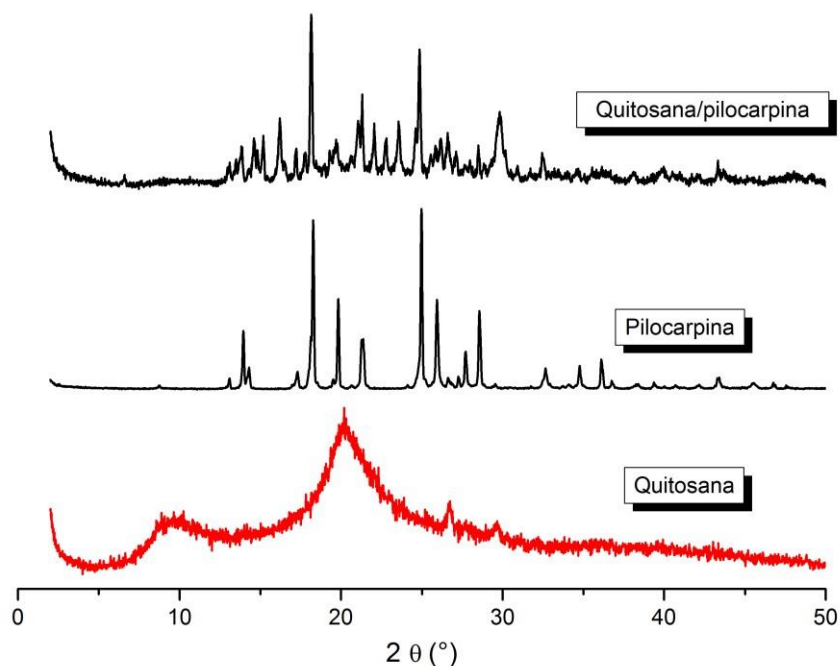
Difração de Raios-X

No difratograma apresentado pela mistura quitosana/pilocarpina (Figura 23) é notado que todos os picos do fármaco se fazem presentes, entretanto percebe-se também o surgimento de novos picos em $15,18^\circ$, $21,06^\circ$, $22,06^\circ$, $22,82^\circ$, $23,54^\circ$, $25,56^\circ$ e $26,18^\circ$.

Esta associação sofreu variação no seu perfil cristalino, indicando, portanto, que as interações químicas observadas no infravermelho repercutiram em modificações físicas na mistura analisada, indicando diminuição da cristalinidade da pilocarpina (RUMENGAN et al., 2014).

Diante das análises realizadas se faz necessário a realização da cinética de degradação térmica a fim de verificar qual o impacto destas interações na estabilidade da formulação conforme mencionado na figura 5.

Figura 23- Difratograma da quitosana, pilocarpina e quitosana/pilocarpina.

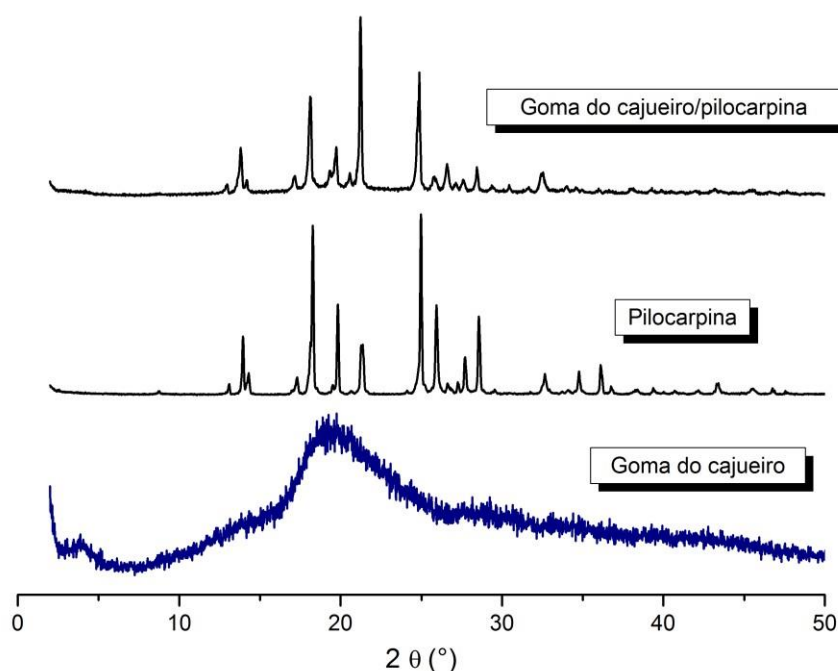


Fonte: Autoria própria

O difratograma da mistura goma do cajueiro/pilocarpina (Figura 24) não evidenciou sinais de interação, em concordância com o espectro de IV da mistura, dando indícios de uma menor interação da goma do cajueiro/pilocarpina. Entretanto,

devido a antecipação da temperatura inicial de degradação observada pela curva TG, esta mistura terá sua cinética de degradação térmica investigada.

Figura 24- Difratoograma da goma do cajueiro, pilocarpina e goma do cajueiro/pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

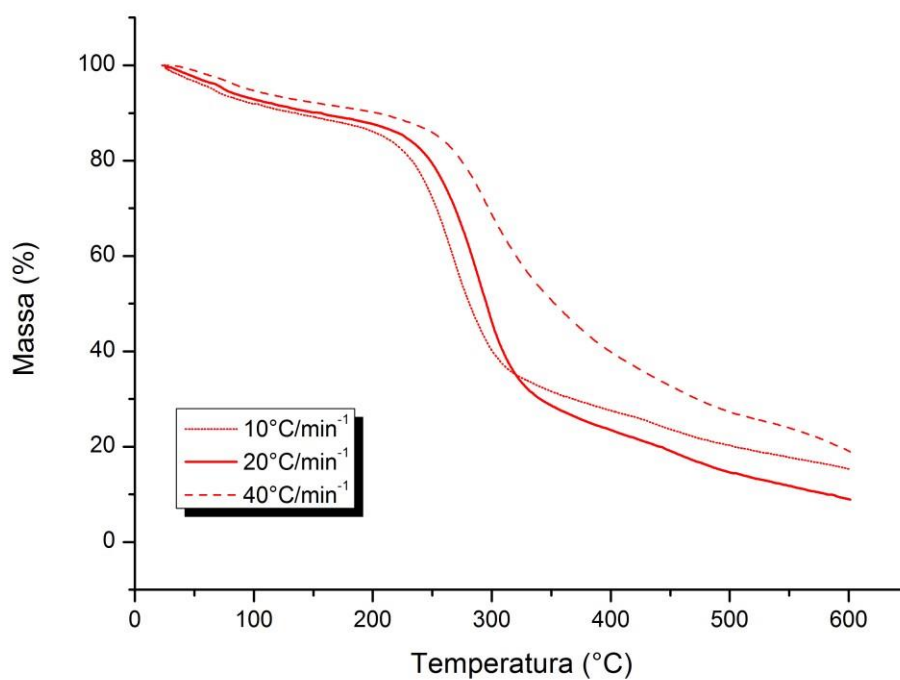
Cinética Térmica

Através das curvas TG das misturas quitosana/pilocarpina (Figura 25), foi aplicado o modelo de Ozawa (Figura 26.a) para obter a correlação de $\log A \times 1.T^{-1}$ (Figura 26.b). Entretanto, percebe-se na Figura 26.a que as retas não estão em paralelo, provavelmente decorrente da complexidade do mecanismo de reação da quitosana, já relatado na literatura (ARORA et al., 2011).

Os parâmetros cinéticos obtidos foram E_a de $50,57 \text{ kJ.mol}^{-1}$, fator frequência de $4,940 \times 10^4 \text{ min}^{-1}$ e ordem de reação 2 (Tabela 4). Uma vez que a E_a da mistura é inferior a do fármaco ($88,86 \text{ kJ.mol}^{-1}$), pode-se inferir que as interações ocorridas entre o fármaco e o polímero reduzem a estabilidade do mesmo (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). Ainda, segundo a literatura, a ordem de reação 2 indica que a

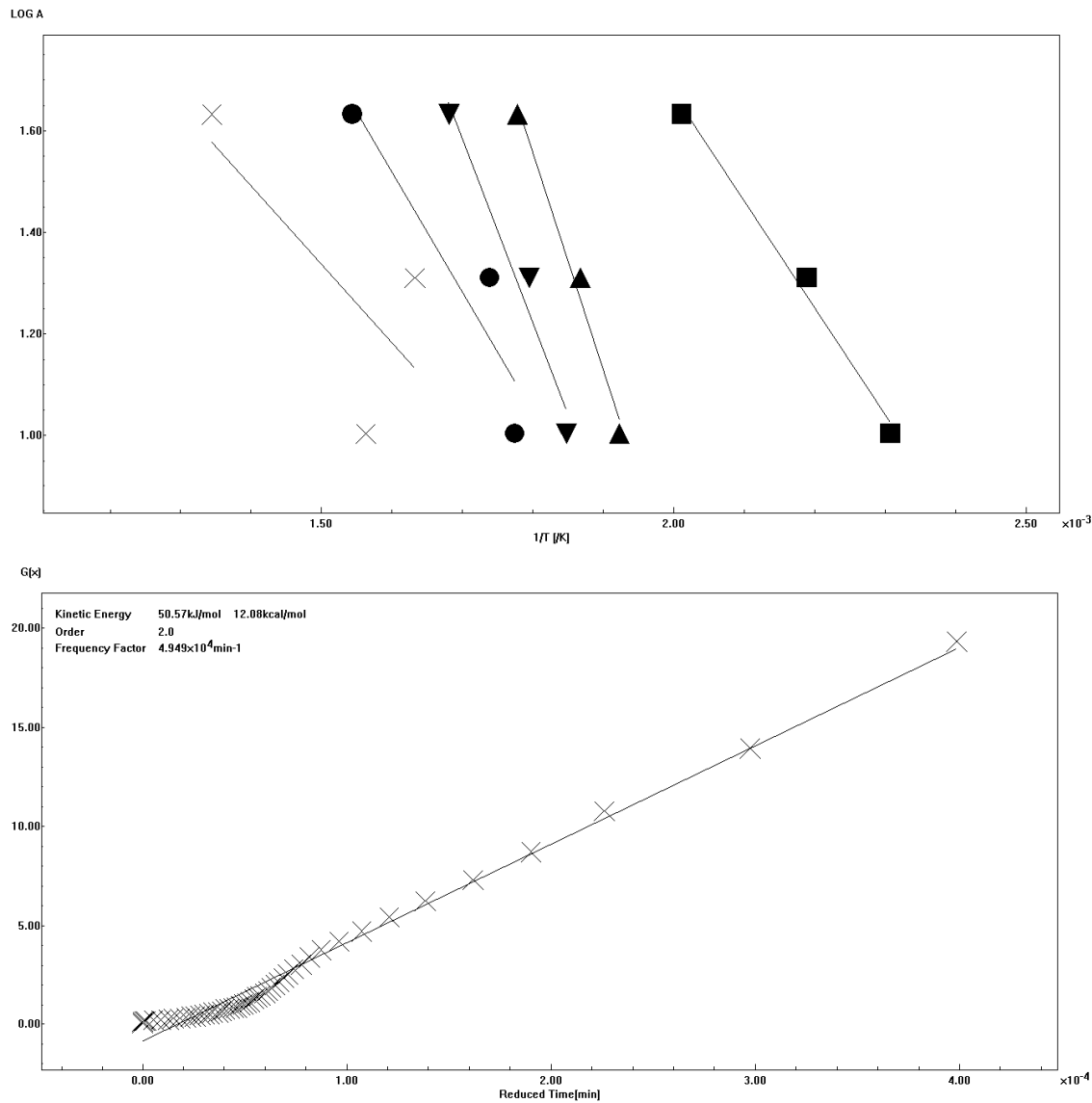
velocidade da reação é proporcional ao quadrado da concentração do produto, ou seja, proporcional a dois reagentes semelhantes (PRISTA; ALVES; MORGADO et al., 1990).

Figura 25- Curva TG da quitosana/pilocarpina em diferentes razões de aquecimento.



Fonte: Autoria própria

Figura 26- a) Correlação do LogA x 1.T-1; b) Gráfico da função G(x) vs. inverso da temperatura da mistura pilocarpina / quitosana.



Fonte: Autoria própria

Tabela 4 – Linearidade de diferentes ordens de reação da cinética de degradação da mistura pilocarpina/quitosana

Ordem da Reação		Parâmetros					r ²
1 ^a	G(x)	0,27	0,59	0,8	1,42	1,86	0,9687
	RT	0,18	0,44	0,55	0,78	1,21	
2 ^a	G(x)	0,48	3,75	6,11	8,64	13,91	0,9979
	RT	0,16	0,87	1,33	1,9	2,97	
3 ^a	G(x)	0,51	0,95	15,8	45,94	109,72	0,9479
	RT	0,18	0,55	1,08	1,9	2,98	

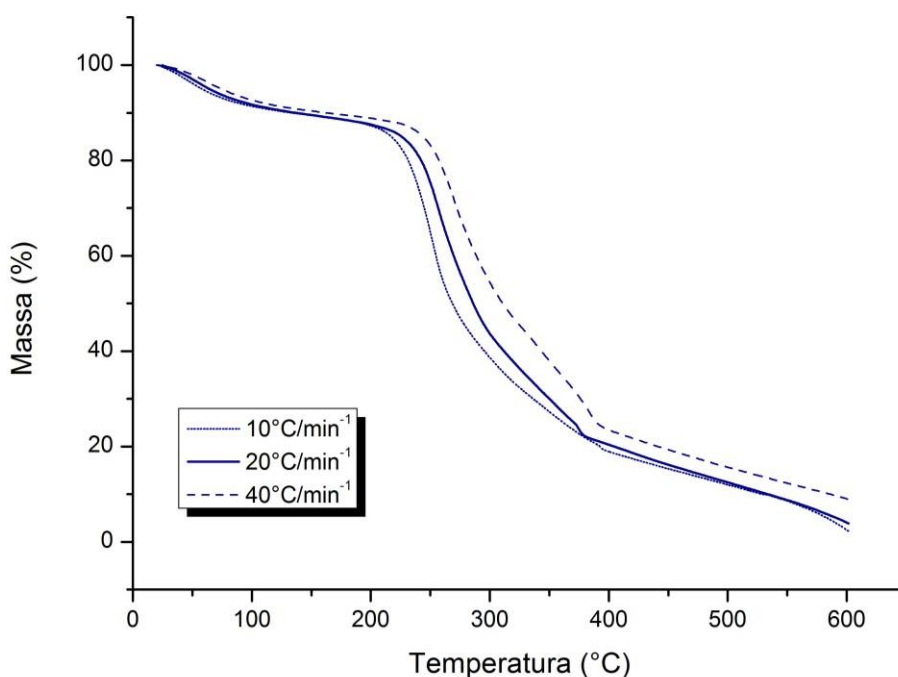
Fonte: Autoria própria

As curvas TG nas diferentes razões de aquecimento estão expressas na Figura 27 e a partir do modelo de Ozawa (Figura 28.a) foram calculados os parâmetros cinéticos para a mistura goma de cajueiro/pilocarpina (Figura 28.b). De acordo com os resultados, esta mistura apresenta E_a de $96,46 \text{ kJ.mol}^{-1}$ e fator frequência de $2,009 \times 10^9 \text{ min}^{-1}$. A ordem de reação foi obtida pela linearidade da reta do gráfico $G(x)$ versus o tempo reduzido em minutos (Tabela 5), obtendo um $r^2 = 0,9901$, indicando que a reação é de quinta ordem. Segundo a literatura a natureza complexa do processo de degradação dos polímeros é a justificativa para uma ordem de reação alta (BOJAN, 2013).

Diferente da mistura quitosana/pilocarpina a mistura com a goma do cajueiro apresentou uma energia de ativação superior ao fármaco. Assim, este polímero, frente a todas as técnicas realizadas seguindo proposta inicial (Figura 5), é considerado compatível e não apresenta qualquer sinal de interação, mesmo apresentando antecipação do T_{onsetF} e T_{onsetD} a mistura apresentou uma energia de ativação superior, logo incrementando estabilidade (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

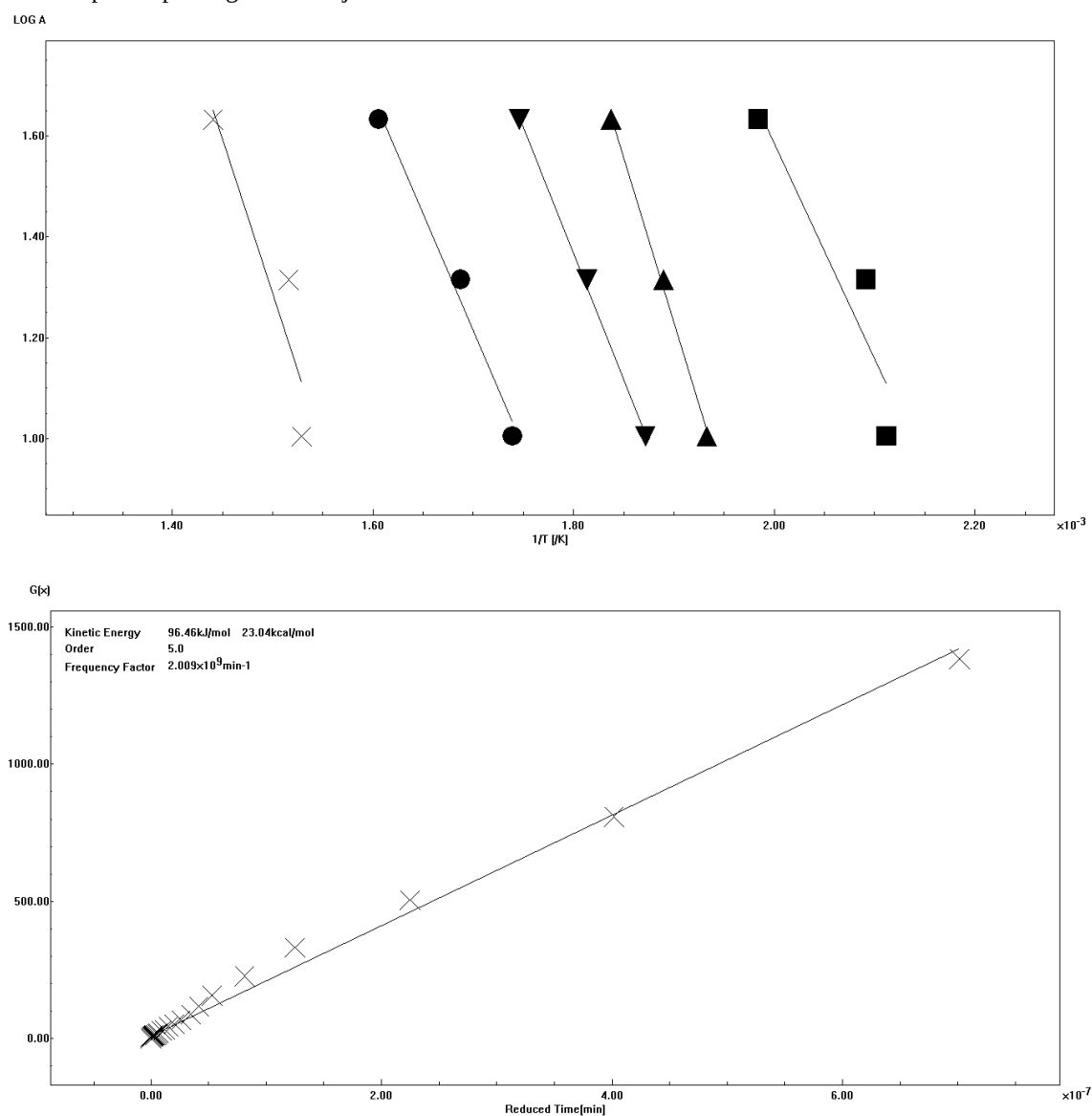
Na tentativa de liberação prolongada do fármaco, mesmo com todas as características e indicativos de interações na mistura quitosana/pilocarpina, a mesma permanecerá no estudo a fim de elucidar se tais interações repercutem na mucoadesão e liberação do cloridrato de pilocarpina.

Figura 27- Curva TG da pilocarpina/goma do cajueiro em diferentes razões de aquecimento.



Fonte: Autoria própria

Figura 28- a) Correlação do $\text{Log} A \times 1.T^{-1}$; b) Gráfico da função $G(x)$ vs. inverso da temperature da mistura pilocarpina / goma do cajueiro.



Fonte: Autoria própria

Tabela 5 – Linearidade de diferentes ordens de reação da cinética de degradação da mistura pilocarpina/goma do cajueiro.

Ordem da Reação		Parâmetros						r^2
3 ^a	G(x)	0,23	5,4	11,94	21,88	27,79	0,9026	
	RT	0,01	0,13	0,52	2,23	4		
4 ^a	G(x)	12,28	26,31	54,35	99,58	142,55	0,9732	
	RT	0,11	0,34	0,81	2,23	4,01		
5 ^a	G(x)	52,83	158,34	328,34	504,19	806,08	0,9901	
	RT	0,2	0,53	1,24	2,25	4,01		

Fonte: Autoria própria

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

OBTENÇÃO DOS SISTEMAS POLIMÉRICOS

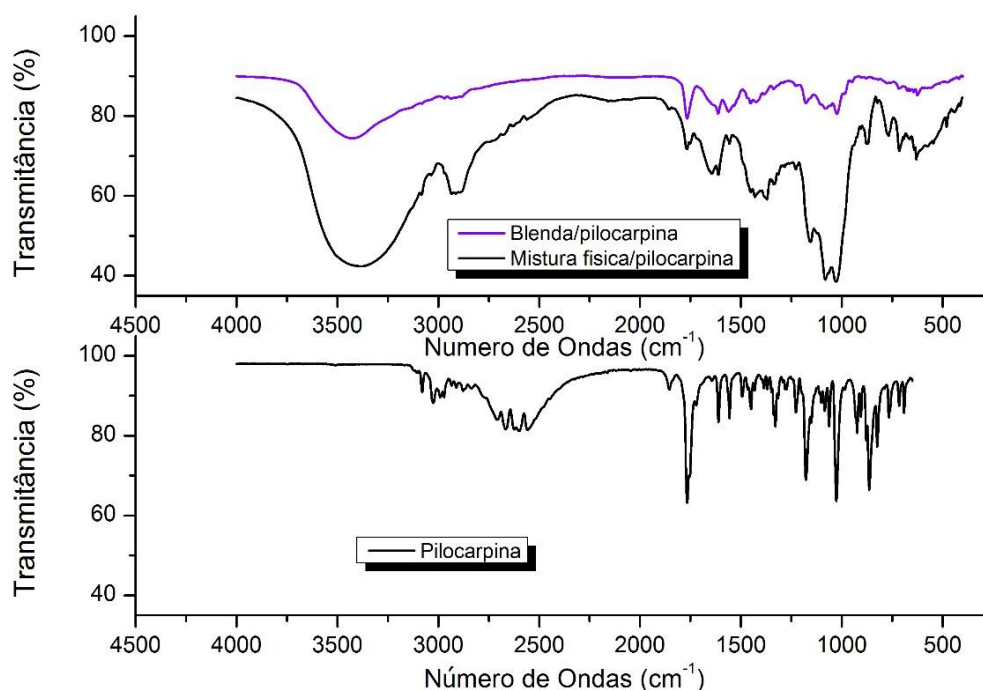
Identificação e caracterização da mistura e blenda polimérica

Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho

Na espectroscopia da mistura física/pilocarpina (Figura 29) identificou-se o sinal em 2800 a 3200 cm^{-1} devido a presença da goma do cajueiro e quitosana, onde ambos os polímeros apresentam vibrações nessa região, devido a presença de OH. Todas as outras regiões referentes as vibrações da pilocarpina se fazem presentes sem alterações. O mesmo comportamento foi observado para a mistura blenda/pilocarpina (Figura 29).

Assim, a presença das vibrações referentes aos grupamentos do fármaco mostra que os processos efetuados não repercutiram em modificações na estrutura, provavelmente porque a pilocarpina foi adicionado à blenda após obtenção desta.

Figura 29- Espectroscopia de Absorção da Região do Infravermelho da mistura física/pilocarpina e blenda /pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

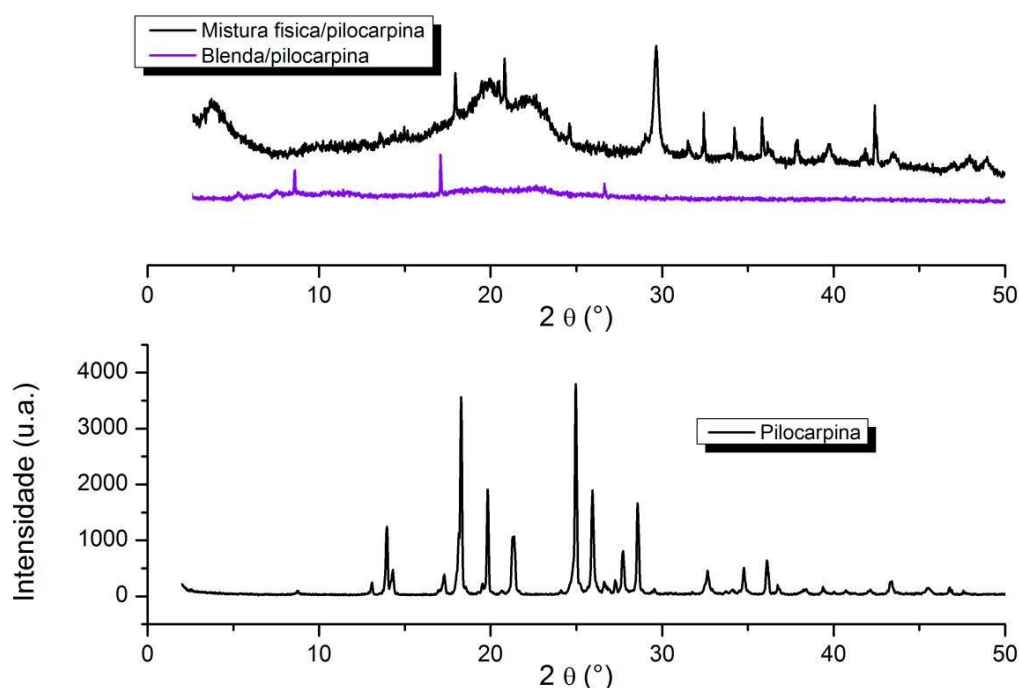
Difração de Raios-X

Na mistura física/pilocarpina (Figura 30) é evidente a presença de picos ao longo do difratograma, característicos da pilocarpina, porém com suas intensidades reduzidas.

No difratograma da blenda/pilocarpina (Figura 30) apenas três picos referentes ao fármaco são apresentados, porém com intensidade reduzida.

O fato da mistura não apresentar a totalidade dos picos referentes a pilocarpina significa que a presença dos polímeros alterou a cristalinidade do fármaco. Algumas hipóteses podem justificar que a redução da intensidade dos picos pode ocorrer pela diluição do fármaco na amostra (DOMINGOS, 2012). Adicionalmente, durante o processo de obtenção da mistura com auxílio de gral e pistilo, os cristais da pilocarpina podem ser danificados, podendo levar a mudanças na cristalinidade da mistura com comprometimento de alguns cristais, podendo refletir nas análises posteriores.

Figura 30- Difratograma da mistura física/pilocarpina, blenda/ pilocarpina e pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

5.4.2 Análise Térmica

5.4.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Na mistura física/pilocarpina (Figura 31) dois eventos são identificados, um endotérmico típico da desidratação da amostra, seguido de um exotérmico iniciado em 255,38°C relacionado a degradação da amostra. Na curva DSC da blenda/pilocarpina (Figura 31) um evento endotérmico referente a desidratação da amostra ocorre de 24,19 até 132,32°C, seguido de um evento exotérmico iniciado em 185,12°C representando a degradação da amostra.

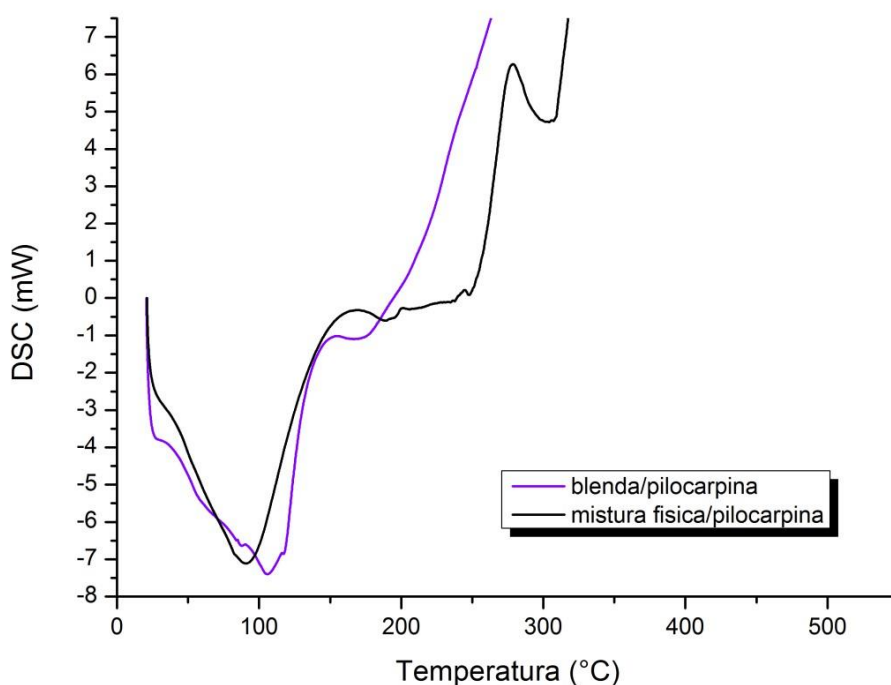
Na curva DSC da mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina (Figura 31), o evento característico da fusão do fármaco desapareceu (Tabela 6). Alguns excipientes farmacêuticos apresentam tal comportamento que pode significar miscibilidade dos componentes ou fortes interações devido ao aquecimento, tais eventos não significam necessariamente incompatibilidade da mistura (COSTA et al., 2013 ; TIȚA et al., 2011). Outros autores relatam que pode ocorrer a dissolução do fármaco na presença do aquecimento levando ao desaparecimento do evento característico da fusão (TIȚA et al., 2011).

Tabela 6 – Valor do T_{onsetF} da mistura física/pilocarpina e pilocarpina/goma do cajueiro.

Amostra	T_{onsetF} (°C)
Pilocarpina	188,52
Mistura física/pilocarpina	-
Blenda/pilocarpina	-

Legenda: T_{onsetF} (Temperatura Inicial de Fusão).
Fonte: Autoria própria

Figura 31- Curva DSC da mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

5.4.2.1 Termogravimetria (TG)

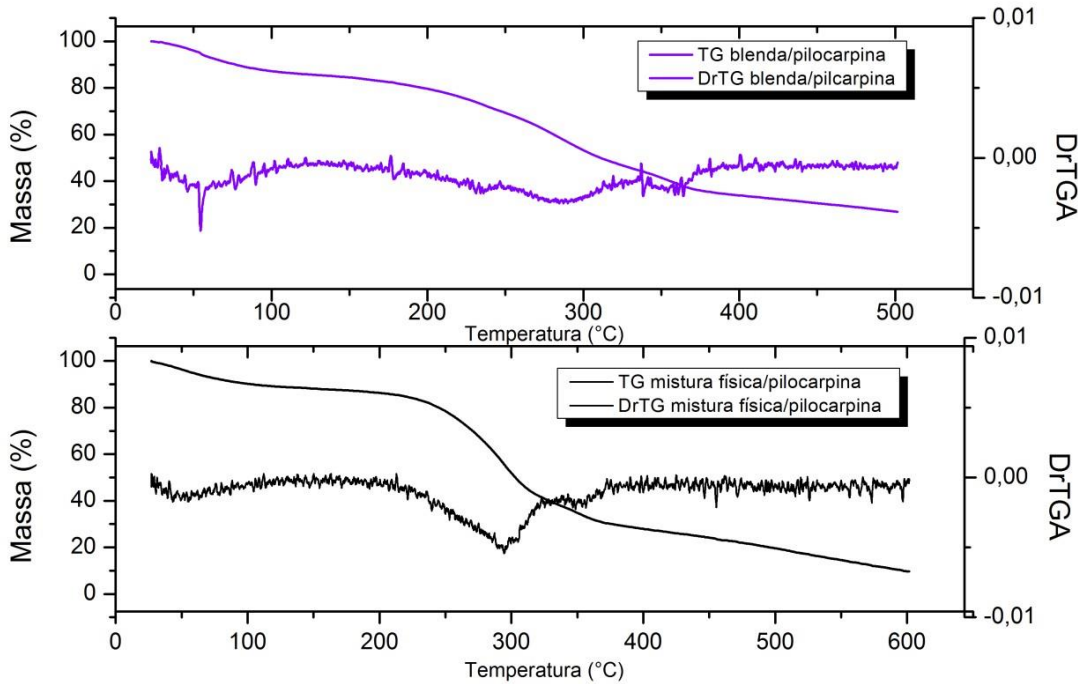
Para a mistura física/pilocarpina (figura 32) é evidenciado um primeiro evento com perda de massa (Δm) de 9,28% em temperatura abaixo de 100°C, provavelmente referente a perda de água. Os dois eventos referentes a degradação da amostra ocorrem em 262,22°C e 348,84°C, com Δm de 43,56% e 6,53%, respectivamente (Tabela 7). Na curva TG do fármaco (Figura 11) o primeiro evento ocorre entre 285,60°C e 329,12°C, com Δm de 79,43% e segundo ocorre entre 364,02°C e 391,12°C, com Δm de 9,94%, ambos característicos da degradação da amostra. Assim, é possível perceber que ao comparar os resultados para o fármaco em mistura física e isolado, no primeiro percebe-se que os primeiro e segundo eventos de degradação são antecipados em 23,38°C e 15,18°C respectivamente, sendo este um indício de redução da estabilidade.

Tabela 7 – Valor do T_{onsetD} da mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina.

Amostra	T_{onsetD} (°C)	ΔT_{onsetD} (°C)
Pilocarpina	285,6	-
Blenda/pilocarpina	262,22	80,12
Mistura física/pilocarpina	205,48	23,38

Legenda: T_{onsetD} (Temperatura Inicial de degradação).
Fonte: Autoria própria

Figura 32- Curva TG/DTG da mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

A curva TG da blenda/pilocarpina (Figura 32), apresenta em uma temperatura abaixo de 100°C um Δm de 12,78% provavelmente devido a perda de água, seguida de dois eventos em 205,48°C e 268,66°C, com Δm de 12,46% e 20,10% respectivamente.

A blenda/pilocarpina antecipa o primeiro evento de degradação em 80,12°C, e o segundo evento antecipou em 95,36°C (Tabela 7).

DESENVOLVIMENTO DA FORMA FARMACÊUTICA COMPRIMIDO

Obtenção dos comprimidos

Os comprimidos produzidos (Figura 33) foram avaliados quanto as características mucoadesivas e liberação do fármaco.

Figura 33- Comprimidos (A-mistura física/ pilocarpina B-goma do cajueiro/pilocarpina; C-blenda/pilocarpina C-quitosana/pilocarpina)



Fonte: Autoria própria

Controle de Qualidade

Peso Médio

Os resultados dos pesos médios obtidos para o lote produzido estão expressos na Tabela 8. Foi observada uma variação de, no mínimo, 0,85% e, no máximo, 1,7%. A Farmacopeia Brasileira preconiza uma variação de $\pm 10\%$ e os lotes apresentaram variação dentro da margem estabelecida, onde nenhuma unidade apresentou variação superior ou inferior a determinação da Farmacopeia (FB 5, 2010).

Tabela 8– Valores obtidos para peso médio dos comprimidos.

Lotes produzidos	Peso médio (mg)
Quitosana/cloridrato de pilocarpina	69,40 $\pm$ 0,66
Goma do cajueiro/cloridrato de pilocarpina	68,81 $\pm$ 1,35
Mistura física/cloridrato de pilocarpina	69,36 $\pm$ 0,44
Blenda/cloridrato de pilocarpina	69,35 $\pm$ 0,48

Fonte: Autoria própria

Dureza

Segundo a Farmacopeia Brasileira o teste de dureza é um do teste considerado útil na avaliação integral dos comprimidos (FB 5, 2010). Os valores da dureza em quilograma força (Kgf) dos comprimidos são expressos na Tabela 9, e segundo a Farmacopeia este teste é apenas um teste informativo, frente ao desenvolvimento.

Tabela 9– Valores obtidos para dureza dos comprimidos.

Lotes produzidos	Dureza (Kgf)
Quitosana/pilocarpina	6,10 $\pm$ 0,50
Goma do cajueiro/pilocarpina	6,47 $\pm$ 0,52
Mistura física/pilocarpina	6,56 $\pm$ 0,41
Blenda/pilocarpina	6,21 $\pm$ 0,46

Fonte: Autoria própria

Avaliação dos comprimidos

Avaliação mucoadesiva

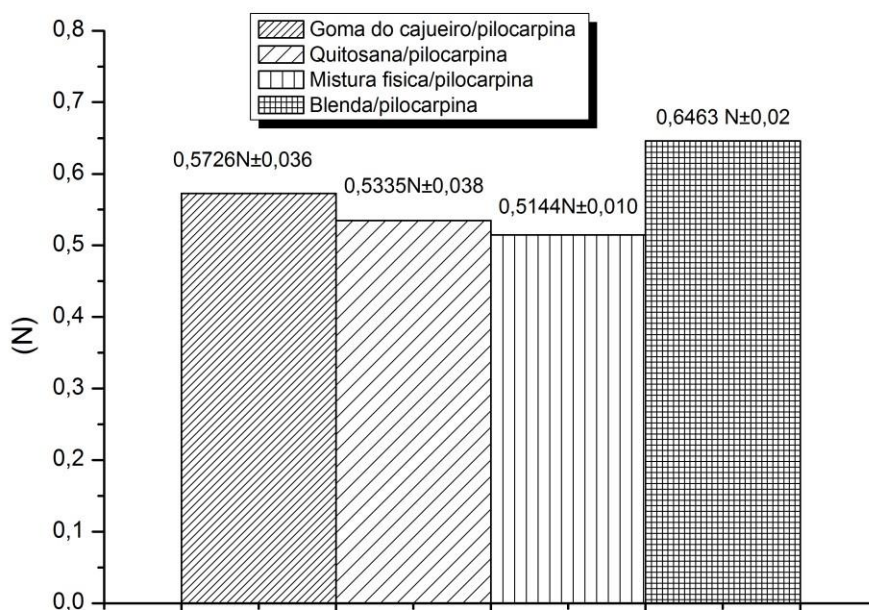
Uma formulação bucal de qualidade deverá apresentar algumas características, como por exemplo: não serem irritantes frente a mucosa oral, devem possuir sabor agradável e permanecer na cavidade oral e permanecer na cavidade oral sem interferir nas demais atividades do indivíduo (GOWTHAMARAJAN et al., 2012). A literatura

relata que uma baixa adesão da formulação a mucosa leva a ineficácia terapêutica e elevada adesão pode proporcionar irritação na mucosa, fazendo-se necessário e importante analisar e quantificar a capacidade de aderência através de testes que verificam a capacidade mucoadesiva das formulações (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009; MEHER et al.,2013).

Força de mucoadesão- *ex vivo*

No teste de força de mucoadesão (Figura 34) as misturas goma do cajueiro/pilocarpina, quitosana/pilocarpina, mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina apresentaram $0,5726N \pm 0,036$, $0,5335N \pm 0,038$, $0,5144N \pm 0,010$ e $0,6463 N \pm 0,020$ respectivamente.

Figura 34– Força de Mucoadesão dos comprimidos.- Análise estatística por ANOVA e t-student Newman-Keuls como post hoc teste ^a $p < 0,05$ significativo.



Fonte: Autoria própria

Diante dos resultados obtidos fica evidente que o polímero que apresentou uma maior força de mucoadesão foi a goma do cajueiro. Esse polímero apresenta elevada porosidade e baixa tensão superficial, o que provavelmente proporcionou uma boa

molhagem através da adição da dispersão de mucina 8% que assegurou um contato íntimo da amostra com o disco, levando a um intumescimento do polímero e como consequência entrelaçamento das cadeias do polímero com a mucina (GOWTHAMARAJAN et al., 2012).

A goma do cajueiro já vem sendo aplicada em vários estudos devido a sua propriedade mucoadesiva. A literatura aborda que a formação de ligações secundárias com a mucina e a sua capacidade de sofrer grande interpenetração com a camada do muco justifica o processo de mucoadesão (GOWTHAMARAJAN et al., 2012).

A quitosana é um polímero catiônico e sua mucoadesão ocorre principalmente nas interações iônicas com subestruturas aniônicas da camada do muco. Porém é visto que muitos estudos aplicam a quitosana com alguma modificação com objetivo de melhorar suas características possibilitando sua utilização como novo material com propriedades incrementadas (LIMA et al., 2013).

A mistura física/pilocarpina (Figura 34) apresentou força de mucoadesão inferior aos demais sistemas, essa redução ocorre devido a adição de dois polímeros um catiônico e outro aniônico, onde ambos interagem entre si, reduzindo a capacidade de adesão com a mucina que é carregada negativamente (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009).

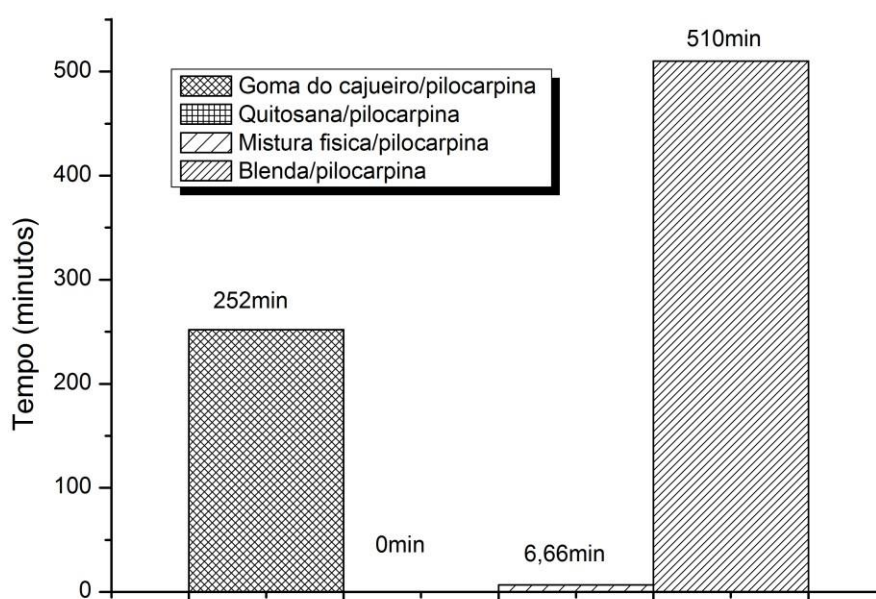
É abordado na literatura que a força de mucoadesão das formulações pode ser incrementada ou reduzida com a modificação da concentração dos polímeros presentes na formulação, na blenda/pilocarpina a concentração adicionada dos polímeros é 1:1 e a obtenção do incremento de mucoadesão deve-se provavelmente devido a utilização de dois polímeros misturados a solventes específicos seguido da mistura dos líquidos (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009; MEHER et al., 2013).

O desenvolvimento da blenda é a tentativa de obter um novo material com incremento nas características mucoadesivas, neste desenvolvimento a força de mucoadesão foi incrementada através de tal procedimento.

Tempo de mucoadesão- *ex vivo*

O tempo de mucoadesão (Figura 35) dos lotes produzidos apresentou os seguintes valores: 252 min, 0 min, 6,66 min e 510 min, para a goma do cajueiro/pilocarpina, quitosana/pilocarpina, mistura física/pilocarpina e blenda/pilocarpina.

Figura 35– Tempo de Mucoadesão das formulações



Fonte: Autoria própria

A goma do cajueiro/pilocarpina (Figura 36) apresentou 252 min de fixação na mucosa. Apesar de ter sido o segundo melhor resultado, inferior apenas para a blenda/pilocarpina, a goma do cajueiro demonstra exercer fortes influências na capacidade de mucoadesão da blenda já que é um polímero aniônico. A literatura apresenta que polímeros aniônicos tem elevada funcionalidade mucoadesiva (ANDREWS; LAVERTY; JONES, 2009; GOWTHAMARAJAN et al., 2012; MAHAJAN et al., 2013).

Figura 36- Fotos dos comprimidos da mistura goma do cajueiro/pilocarpina antes e após início do teste de tempo de mucoadesão.



Fonte: Autoria própria

É visto que a quitosana/pilocarpina (Figura 37) não apresentou fixação alguma na mucosa, logo no início do teste os comprimidos foram desprendidos, não apresentando boa atividade mucoadesiva. O polímero é abordado em alguns artigos que possui propriedades mucoadesivas, devido a sua capacidade de interagir com a mucina da camada do muco (MENG-LUND et al., 2014), porém diante das condições do teste não apresentou atividade mucoadesiva significativa.

Figura 37- Fotos dos comprimidos quitosana/pilocarpina antes e após início do teste de tempo de mucoadesão.



Fonte: Autoria própria

A mistura física/pilocarpina (Figura 38) é constituída basicamente por dois polímeros um catiônico (quitosana) e outro aniônico (goma do cajueiro) juntamente com a pilocarpina que é um fármaco hidrofílico, apresentando um tempo 6,66 min de fixação na mucosa. Foram analisados três comprimidos logo no início do teste dois comprimidos desprenderam da mucosa, restando apenas um comprimido que após 20 min, também desprende da mucosa, como média dos três comprimidos em análise a mistura física/pilocarpina obteve um tempo 6,66 min de fixação na mucosa. O tempo obtido pela mistura física/pilocarpina pode ser sugerido pelo fato de ocorrer interação eletrostática da quitosana com a goma do cajueiro não desempenhando boa atividade mucoadesiva, assim como a força de mucoadesão da mistura física/pilocarpina apresentou valor inferior as demais formulações (MENG-LUND et al., 2014).

Figura 38- Fotos dos comprimidos da mistura física/pilocarpina antes e no início do teste de tempo de mucoadesão.



Fonte: Autoria própria

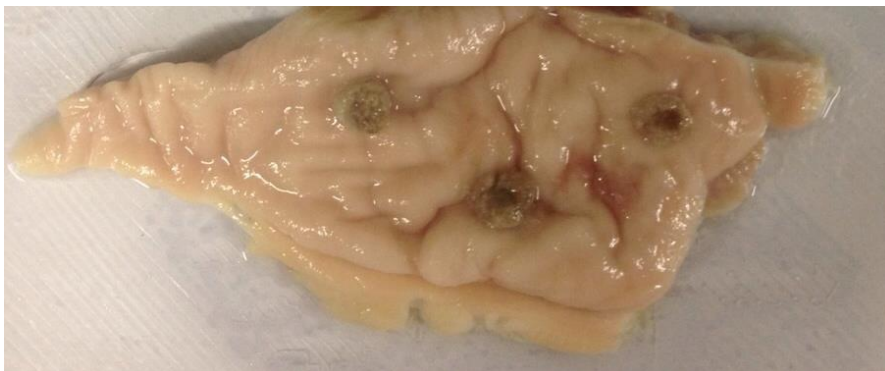
A blenda/pilocarpina (Figura 39) apresentou um tempo de mucoadesão de 510 min, obtendo mucoadesão até final do teste. Após realização do teste a mucosa que realizou o experimento de tempo de mucoadesão dos comprimidos de blenda/pilocarpina (Figura 40) apresentou vestígios dos comprimidos, eles ainda estavam fixos na mucosa, o comprimido não estava íntegro, boa parte já havia desintegrado. Porém de todas as formulações a blenda/pilocarpina foi a única que apresentou tal comportamento.

Figura 39- Fotos dos comprimidos da blenda/pilocarpina fixados na mucosa antes e no final do teste de tempo de mucoadesão.



Fonte: Autoria própria

Figura 40- Fotos das mucosas com os vestígios do comprimido blenda/pilocarpina, após término do teste tempo de mucoadesão.



Fonte: Autoria própria

Govindasamy; Kesavan; Narasimha (2013) abordam a aplicação de polímeros como HPMC, PVA, PVP em formulações mucoadesivas e apresentam tempo de mucoadesão de 106 a 126 min, ficando notório que a blenda/pilocarpina apresenta um bom tempo de mucoadesão se comparado com outros estudos.

Nos resultados de tempo e força de mucoadesão, a goma do cajueiro/pilocarpina e blenda/pilocarpina apresentaram valores superiores aos demais sistemas. Em ambos os testes a blenda/pilocarpina apresenta resultados superiores a goma / pilocarpina.

Porcentagem de Intumescimento

No resultado do intumescimento dos comprimidos (Figura 41) é constatado que a quitosana/pilocarpina apresenta, com 5 minutos de teste, intumescimento de 68,1% ($\pm 6,23$), seguido de 117,4% ($\pm 15,79$), 157,51% ($\pm 2,49$). O comprimido inicia o teste de forma íntegra (Figura 38), após tempo 30 min a forma farmacêutica inicia uma perda de massa, devido ao início da erosão do comprimido e no tempo 180 min o comprimido já está dividido em duas partes (Figura 42).

Figura 41– Porcentagem de intumescimento dos comprimidos

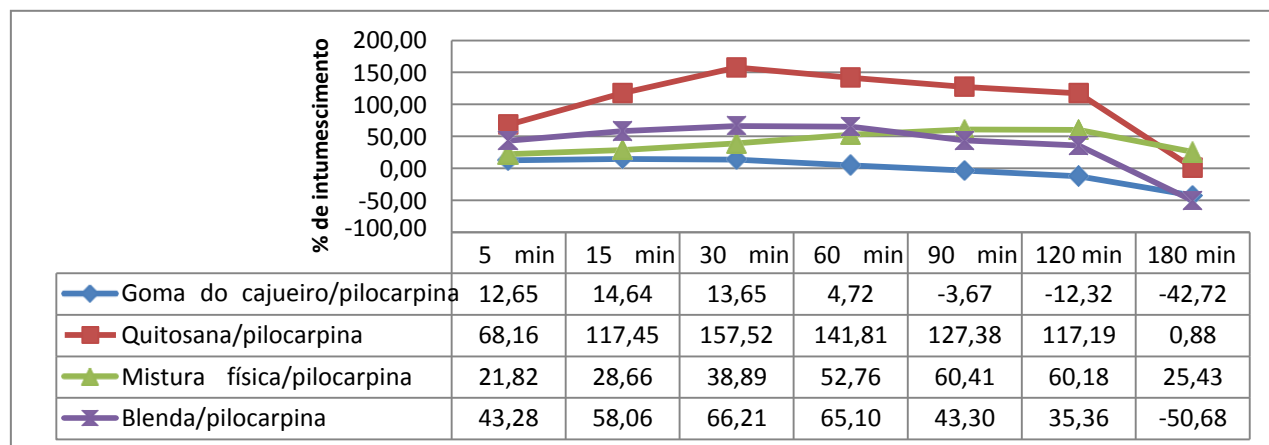
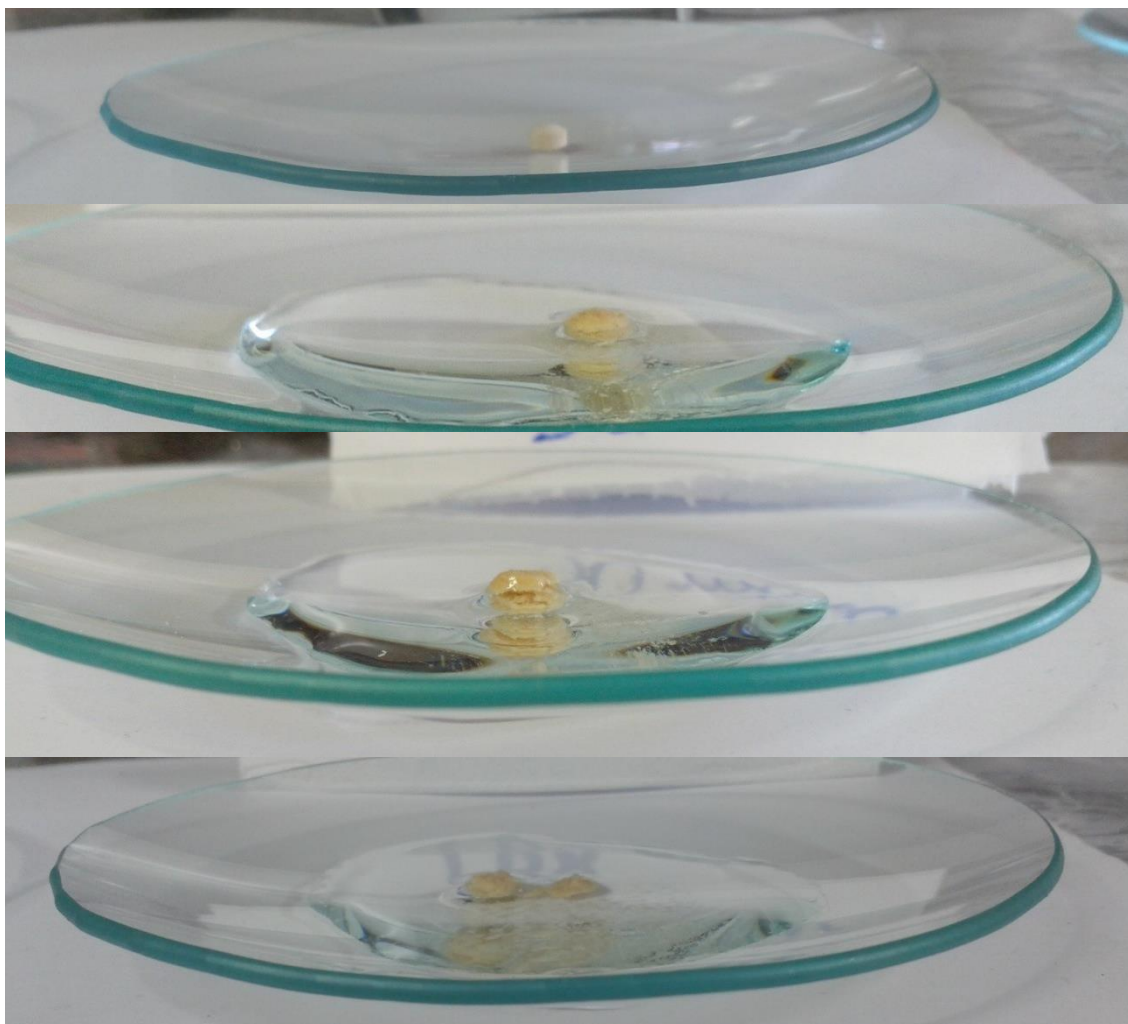


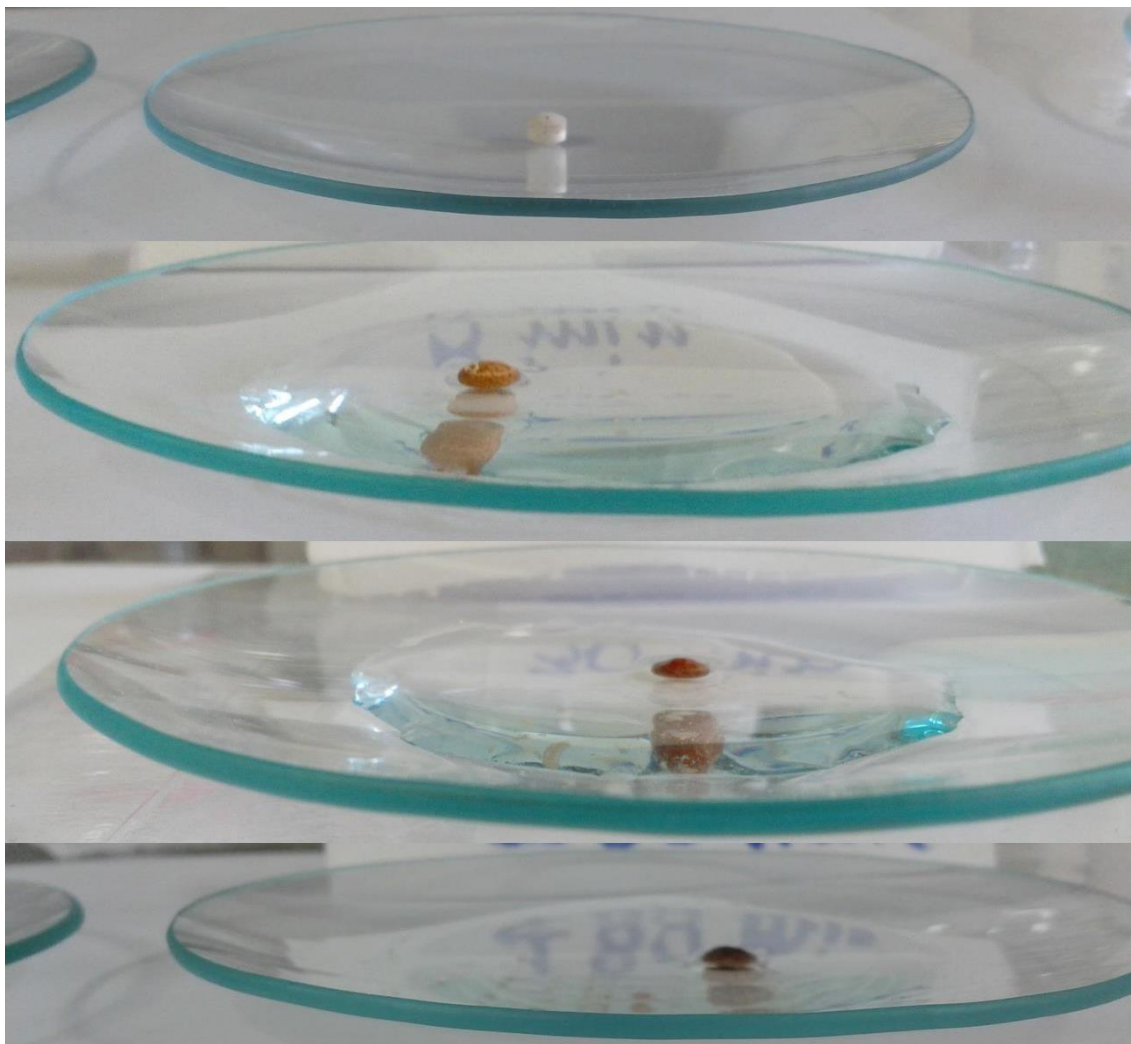
Figura 42- Fotos dos comprimidos quitosana/pilocarpina no teste de intumescimento, as fotos mostram a sequência dos tempos: 0 min, 5 min, 30 min e 180 min.



Fonte: Autoria própria

Para os comprimidos obtidos com goma do cajueiro/pilocarpina (Figura 41 e Figura 43), identificou-se que a goma do cajueiro/pilocarpina se apresentou com uma menor porcentagem de intumescimento, onde seu maior valor de intumescimento foi de 14,63% no tempo 15 min, no tempo 30min o comprimido já apresenta perda de massa (Figura 41 e Figura 43), ao longo do teste foi visualizado as partículas do comprimido no tampão fosfato, explicando redução de massa.

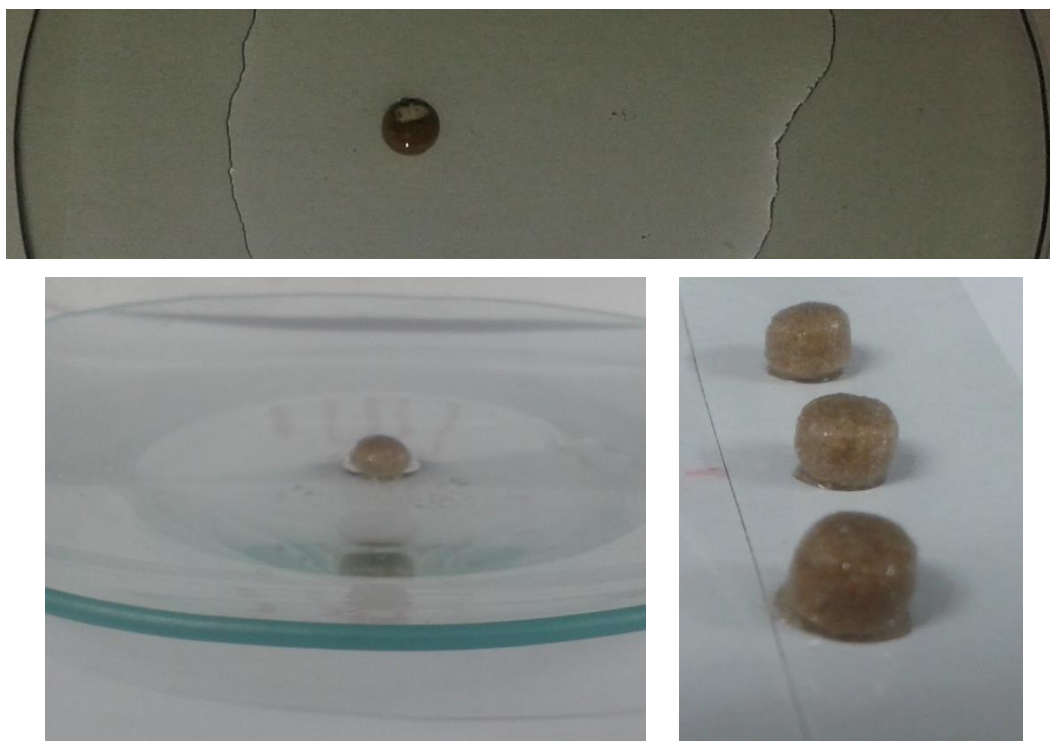
Figura 43- Fotos dos comprimidos na análise de porcentagem de intumescimento da goma do cajueiro/pilocarpina, as fotos mostram a sequência dos tempos: 0min, 5min, 30min e 180min.



Fonte: Autoria própria

Nos comprimidos obtidos com mistura física/pilocarpina (Figura 44) é nítido que o comprimido apresenta uma boa resposta ao teste de intumescimento apresentando perda de massa iniciada somente no tempo 180 min. Essa resistência a perda de massa pode ser devido a alta adesividade formada pela mistura de um polímero catiônico (quitosana) com um polímero aniônico (goma do cajueiro) (MENG-LUND et al., 2014). Após entrar em contato com o meio (tampão fosfato) o comprimido constituído da mistura física/pilocarpina não entrelaça com a mucosa, absorve e apenas intumescer (Figura 44). Esse aspecto observado no teste de intumescimento da mistura física/pilocarpina provavelmente é a explicação para o baixo resultado obtido no tempo de mucoadesão da mistura física/pilocarpina (Figura 35).

Figura 44- Fotos dos comprimidos da mistura física/pilocarpina na análise de porcentagem de intumescimento, as fotos mostram o tempo 0min seguido de duas imagens do tempo 180 min.

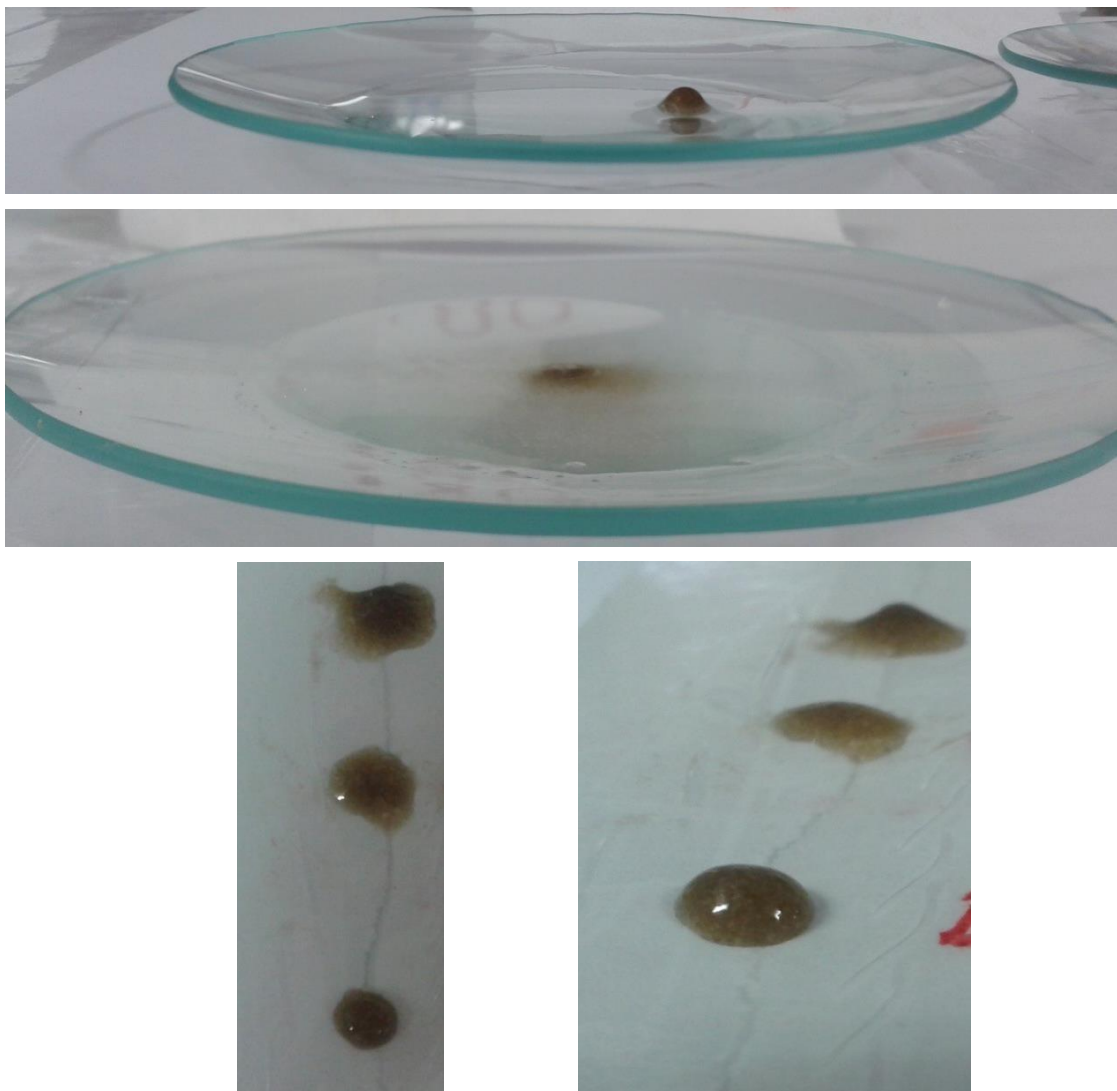


Fonte: Autoria própria

Os comprimidos obtidos pela blenda/pilocarpina (Figura 45) tem redução de massa iniciada em 30 minutos até que no tempo 180 min é observado que a perda de massa (Figura 45) foi correspondente a 50% do seu peso.

Podemos identificar que a blenda tem um comportamento diferencial dos demais comprimidos (Figura 45) após finalizado o teste os comprimidos estavam todos com aspecto viscoso.

Figura 45- Fotos dos comprimidos de blenda/pilocarpina na análise de porcentagem de intumescimento, as fotos mostram o tempo 30min seguido de três imagens do tempo 180 min.



Fonte: Autoria própria

Gowthamarajan et al., (2012) relatam que o grau de intumescimento aumenta o número de cadeias de interpenetramento do polímero com a mucosa, logo se um polímero apresenta uma alta porcentagem de intumescimento o polímero vai interpenetrar na mucosa proporcionando um maior tempo de mucoadesão. Para a blenda/pilocarpina foi obtido um maior tempo de mucoadesão devido a seu comportamento diferencial apresentado no intumescimento.

O espalhamento do material bioadesivo sobre a mucosa e interpenetração entre as cadeias do polímero e da mucosa e muitas outras características estão atreladas ao favorecimento da bioadesividade (VILLANOVA; OFÉFICE, 2010)

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

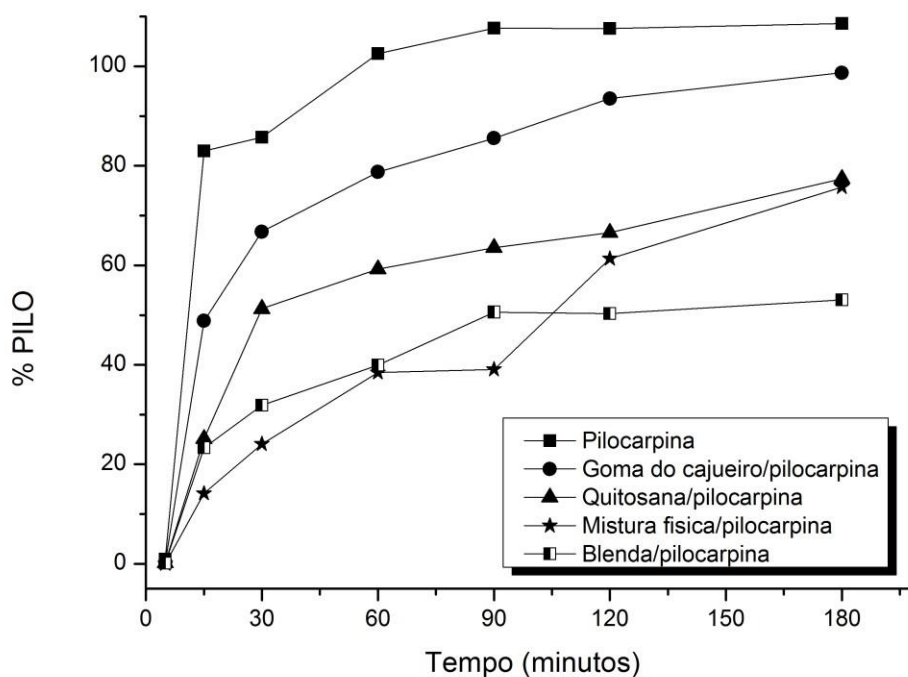
Após contato com o tampão fosfato a formulação blenda/pilocarpina não entra em erosão como as demais formulações, ocorre a formação de uma malha viscosa com espalhamento da mistura na mucosa conforme já relatado (Figura 45).

Diante dos testes de tempo de mucoadesão, força de mucoadesão e intumescimento, o sistema polimérico obtido pela blenda/pilocarpina apresentou resultados superiores aos polímeros individuais e a mistura física dos polímeros.

Liberação do Cloridrato de Pilocarpina

A fim de verificar a liberação e comportamento pilocarpina no meio de dissolução, foi verificada a liberação do cloridrato de pilocarpina (Figura 46) em cápsulas de gelatina dura e a formulação apresentou liberação de 85,74% em 30min, característica de uma liberação imediata.

Figura 46- Liberação do cloridrato de pilocarpina.



Fonte: Autoria própria

Como já relatado um dos objetivos do estudo além de incrementar mucoadesão a formulação é proporcionar uma liberação prolongada do cloridrato de pilocarpina. Para tanto a formulação quitosana/pilocarpina (Figura 46) liberou 51,28% em 30min e em 180min liberou 77,38% do fármaco. Já os comprimidos constituídos de goma do cajueiro/pilocarpina em 15min é liberado 48,85% de pilocarpina e no tempo 180min é liberado 98,68%.

Conforme discutido nas análises anteriores a goma do cajueiro possui um melhor comportamento mucoadesivo entre os polímeros individuais, porém com relação a liberação prolongada do fármaco nos polímeros individuais a quitosana é o polímero que libera a menor concentração em todos os tempos. Esse comportamento obtido pela quitosana é confirmado pelas informações descritas na literatura como polímero que proporciona o retardo na liberação do fármaco (HERMANS et al.,2014) A literatura apresenta que a liberação prolongada do fármaco ocorre devido a presença de amina primária (SENYIGIT et al., 2014).

Para mistura física/pilocarpina, em 30min foi liberado 24,07 % do fármaco, e em 180min foi liberado 75,74%. A baixa concentração liberada indica o que visualizamos no teste de intumescimento (Figura 44) onde existe uma adesão entre os dois polímeros impedindo a liberação do fármaco, além da presença de picos no difratograma da mistura física/pilocarpina (Figura 30) referentes a cristalinidade da pilocarpina, que indica que é necessário uma maior energia para romper as ligações, retardando sua liberação.

A formulação blenda/pilocarpina apresenta, em 30 min, a liberação de 31,83% e, em 180 min, liberou 53,00%. Conforme já relatado, o resultado do intumescimento com 30 min inicia o processo de perda de massa, logo o comprimido esta iniciando o processo de erosão, ocorrendo também a liberação do fármaco, se comparar o tempo 30min com a mistura física/pilocarpina existe uma diferença de 7,76%.

Diante dos resultados expostos evidenciou-se que a blenda/pilocarpina apresentou incremento das propriedades mucoadesivas, e retardo na liberação do fármaco. Um fato importante é que para ocorrer a liberação do fármaco é necessário que a forma farmacêutica esteja fixada na mucosa, mesmo que a mistura física também tenha apresentado bons resultados na liberação, a mesma não apresenta boas características mucoadesivas frente ao tempo de mucoadesão.

Fica claro que a blenda/pilocarpina é uma mistura promissora em futuros desenvolvimentos da indústria farmacêutica por apresentar propriedades mucoadesivas e liberação prolongada do cloridrato de pilocarpina.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

6. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

- ✓ A cinética de degradação térmica do cloridrato de pilocarpina ocorre segundo uma reação de primeira ordem, na qual a velocidade da reação é dependente da concentração dos reagentes;
- ✓ No estudo de compatibilidade, a mistura goma do cajueiro/pilocarpina apresentou redução na T_{onsetF} e T_{onsetD} , e nenhum sinal de incompatibilidade nas técnicas de IV, DRX e, após realização da cinética de degradação, a mistura apresentou uma Ea superior, indicando maior estabilidade da mistura;
- ✓ No estudo de compatibilidade da quitosana/pilocarpina, ocorreu redução na T_{onsetF} e T_{onsetD} , surgimento de novos picos no IV e DRX e na cinética de degradação ocorreu redução na Ea . Mesmo com tais sinais de incompatibilidades, a quitosana segue no estudo visto que apresenta boas propriedades na liberação prolongada de fármacos;
- ✓ De todos os sistemas poliméricos testados, a formulação blenda/pilocarpina apresentou além de boas propriedades mucoadesivas, uma liberação prolongada satisfatória para o cloridrato de pilorquina, mostrando-se capaz de ser uma mistura promissora em futuros desenvolvimentos na área farmacêutica.

Como perspectiva do trabalho abordado

- Avaliar as características mucoadesivas e liberação do cloridrato de pilocarpina dos comprimidos em diferentes concentrações da quitosana e goma do cajueiro;
- Realizar cinética de degradação térmica da blenda/pilocarpina;
- Desenvolvimento do método indicativo de estabilidade;
- Ensaios pré-clínicos *in vivo*.

REFERÊNCIAS

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

REFERÊNCIAS

ABREU, I. N.; MAZZAFERA, P.; EBERLIN, M. N.; ZULLO, M. A. T.; SAWAYA, A. C. H. F. Characterization of the variation in the imidazole alkaloid profile of *Pilocarpus microphyllus* in different seasons and parts of the plant by electrospray ionization mass spectrometry fingerprinting and identification of novel alkaloids by tandem mass spectrometry. **Rapid Communications In Mass Spectrometry**, v. 21, p. 1205–121, 2007.

AGUIAR, M.M.G.B. **Desenvolvimento de novos comprimidos bucais de nistatina para o tratamento da candidíase oral**. 2007. 146 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêutica)- Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro –UFRJ, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêutica, Rio de Janeiro, 2007.

AIGNER, Z.; HEINRICH, R.; SIPOS, E.; FARKAS, G.; CIURBA, A.; BERKESI, O.; SZABÓ-RÉVÉSZ, P. Compatibility studies of aceclofenac with retard tablet excipients by means of thermal and FT-IR spectroscopic methods. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 104, p. 265– 271, 2011.

ALMEIDA, J. P.; KOWALSKI, L. P. Pilocarpine used to treat xerostomia in patients submitted to radioactive iodine therapy: a pilot study. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 76, p. 659-562, 2010.

ANDRADE, K. C. S.; CARVALHO, C. W. P. DE; TAKEITI, C. Y.; AZEREDO, H. M. C. C.; CORRÊA, J. S.; CALDAS, C. M. Goma de cajueiro (*Anacardium occidentale*): avaliação das modificações químicas e físicas por extrusão termoplástica. **Polímeros**, v. 23, n. 5, p. 667-671, 2013.

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

ANTONIOU, J.; LIU, F.; MAJEED, H.; ZHONG, F. Characterization of tara gum edible films incorporated with bulk chitosan and chitosan nanoparticles: a comparative study. **Food Hydrocolloids**, v. 44, p. 309-319, 2015.

ARORA, S., LAL, S., KUMAR, S., KUMAR, M.; KUMAR, M. Comparative degradation kinetic studies of three biopolymers: chitin, chitosan and cellulose. **Archives of Applied Science Research**, v. 3, n. 3, p. 188-201, 2011.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

AULTON, E. M. **Delineamento de formas farmacêutica**. 2ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. 677 p.

AVANCINI, G.; ABREU, I. N.; SALDANA, M. D. A.; MOHAMED, R. S.; MAZZAFERA, P. Induction of pilocarpine formation in jaborandi leaves by salicylic acid and methyljasmonate. **Phytochemistry**, v. 63, p. 171-175, 2003.

BHANDARI, R. C. S. Drug–excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, p. 82– 97, 2014.

BOJAN, J. Thermal characterization and detailed kinetic analysis of Cassava starch thermo-oxidative degradation. **Carbohydrate Polymers**, v. 95, p. 621–629, 2013.

BOSSOLA, M.; TAZZA, L. Xerostomia in patients on chronic hemodialysis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 8, p. 176–182, 2012.

BRENNAN, M. T.; SHARIFF, G.; LOCKHART, P. B.; FOX, P. C. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. **Dental Clinics of North America**, v. 46, p. 847–856, 2002.

BRIMHALL, J.; JHAVERI, M. A.; YEPES, J. F. Efficacy of cevimeline vs. pilocarpine in the secretion of saliva: a pilot study. **Spec Care Dentist**, v. 33, n. 3, 2013.

BROWN, D. M. **Drug Delivery Systems in Cancer Therapy**. 1ed. Nova York: Springer Science + Business Media, 2004. 390 p.

BROWN, M. E. **Introduction to thermal analysis: techniques and applications**. 2ed. Norwell: Kluwer Academic Publishers, 2001. 264 p.

BRUNI, G.; BERBENNI, V.; MILANESE, C.; GIRELLA, A.; MARINI, A. Drug-excipient compatibility studies in binary and ternary mixtures by physico-chemical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 102, p. 193–201, 2010.

CARVALHO, F.C. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados para potencial administração nasal de zidovudina**. 2009. 143 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2009.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

CASOLARO, M.; CASOLARO, I.; LAMPONI, S. Stimuli-responsive hydrogels for controlled pilocarpine ocular delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80; p. 553–561, 2012.

CERCLÉ, C.; FAVIS, B.D. Generalizing interfacial modification in polymer blends. **Polymer**, v. 53, p. 4338-4343, 2012.

CHAVES, L. L.; ROLIM, L. A.; GONÇALVES, M. L. C. M.; VIEIRA, A. C. C.; ALVES, L. D. S.; SOARES, M. F. R.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; LIMA, M. C. A.; ROLIM-NETO, P. J. Study of stability and drug-excipient compatibility of diethylcarbamazine citrate. **Jornal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 2179–2186, 2013.

CHEN, Z.; XIA, Y.; LIAO, S.; HUANG, Y.; LI, Y.; HE, Y.; TONG, Z.; LI, B. Thermal degradation kinetics study of curcumin with nonlinear methods. **Food Chemistry**, v. 155, p. 81-86, 2014.

COSTA, S. P. M.; SILVA, K. E. R.; MEDEIROS, G. C. R.; ROLIM, L. A.; OLIVEIRA, J. F.; LIMA, M. C. A.; GALDINO, S. L.; PITTA, I. R.; NETO-ROLIM, P. J. Thermal behavior and compatibility analysis of the new chemical entity LPSF/FZ4. **Thermochimica Acta**, v. 562, p. 29– 34, 2013.

DAVIES, S. G.; ROBERTS, P. M.; STEPHENSON, P. T.; STORR, H. R.; THOMSON, J. E. A practical and scaleable total synthesis of the jaborandi alkaloid (b)-pilocarpine. **Tetrahedron**, v. 65, p. 8283–8296, 2009.

DIAS, S. ; FIGUEIRAS, A. ; BARATA, P. ; OLIVEIRA, R.; SANTOS, D. ; VEIGA, F. A administração na mucosa bucal como uma estratégia alternativa à via oral. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v. 4, p. 118-133, 2007.

DIJKEMA, T.; RAAIJMAKERS, C. P. J.; BRAAM, P. M.; ROESINK, J. M.; MONNINKHOF, E. M.; TERHAARD, C. H. J. Xerostomia: a day and night difference. **Radiotherapy and Oncology**, v.104, p. 219–223, 2012.

DOBKOWSKI, Z. Thermal analysis techniques for characterization of polymer materials. **Polymer Degradation and Stability**, v. 91, p. 488-493, 2006.

DOMINGOS, L. F. **Desenvolvimento de sistemas microestruturados a base de polihidroxialcanoatos para a liberação periodontal do naproxeno**. 2012. 140f.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

Dissertação (Mestrado)- Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de PósGraduação em Farmácia, Florianópolis, 2012.

FARMACOPEIA Brasileira. 5. ed. Brasília: ANVISA, p. 296-297, 2010. 1 v.

FERRARINI, M.; BABY, A. R.; PINTO, C. A. S. O.; VELASCO, M. V. R.; PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M. Influência do Kollidon® 90F e do Polyox® WSR301NF na força de adesão de comprimidos bucais de clorexidina. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 4, p. 541-547, 2007.

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

GANESH, G. . K.; SURESHKUMAR, R.; JAWAHAR, N.; SENTHIL, V.; VENKATESH, D. N.; SRINIVAS, M. S. Preparation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablet of Diclofenac Sodium using Natural Polymer. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 2, n. 6, p. 360-368, 2010.

GOVINDASAMY, P.; KESAVAN, B. R.; NARASIMHA, J. K. Formulation of unidirectional release buccal patches of carbamazepine and study of permeation through porcine buccal mucosa. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 3, p. 995-1002, 2013.

GOWTHAMARAJAN, K.; JAWAHAR, N.; WAKE, P.; JAIN, K.; SOOD, S. Development of buccal tablets for curcumin using Anacardium occidentale gum. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, p. 1177– 1183, 2012.

GRABOVAC, V.; GUGGI, D.; BEMKOP-SCHURCH, A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymersB Advanced. **Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 1713–1723, 2005.

HAMLAR, D. D.; SCHULLER, D. E.; GAHBAUER, A. R.; BUERKI, R. A.; STAUBUS, A. E.; HALL, J.; ALTMAN, J. S.; ELZINGA, D. J.; MARTIN, M. R. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. **Laryngoscope**, v. 106, p. 972– 976, 1996.

HAN, P.; SUAREZ-DURALL, P.; MULLIGAN, R. Dry mouth: a critical topic for older adult patients. **Journal of Prosthodontic Research**, v. 59, p. 6-19, 2015.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

HERMANS, K.; PLAS, D. V. D.; KERIMOVA, S.; CARLEER, R.; ADRIAENSENS, P.; WEYENBERG, W.; LUDWIG, A. Development and characterization of mucoadhesive chitosan films for ophthalmic delivery of cyclosporine. **A International Journal of Pharmaceutics**, v. 472, p. 10–19, 2014.

HIRATA, A. N.; BRUSCHI, M.L. Sistemas semi-sólidos para liberação bucal de própolis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, p. 33-39, 2010.

HOPCRAFT, M. S.; TAN, C. Xerostomia: an update for clinicians. **Australian Dental Journal**, v. 55, p. 238–244, 2010.

HUANBUTTA, K.; CHEEWATANAKORNKOOL, K.; TERADA, K.; NUNTHANID, J.; SRIAMORNSAK, P. Impact of salt form and molecular weight of chitosan on swelling and drug release from chitosan matrix tablets. **Carbohydrate Polymers**, v. 97, p. 26-33, 2013.

IMRE, B.; PUKÁNSZKY, R. Compatibilization in bio-based and biodegradable polymer blends. **European Polymer Journal**, v. 49, p. 1215–1233, 2013.

IWABUCHI, H.; IWABUCHI, E.; FUJIBAYASHI, T.; UCHIYAMA, K. Exploratory study on reduction of the incidence of hyperhidrosis by oral pilocarpine. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. **Medicine and Pathology**, v. 26, p. 179–182, 2014.

JÚLIO, T. A.; ZAMARA, I. F.; GARCIA, J. S.; TREVISAN, M. G. Compatibility of sildenafil citrate and pharmaceutical excipients by thermal analysis and LC–UV. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, n. 3, p. 2037-2044, 2013.

KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; BIKIARIS, D. Application of PVP/HPMC miscible blends with enhanced mucoadhesive properties for adjusting drug release in predictable pulsatile chronotherapeutics. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 64, p. 115-126, 2006.

KHUTORYANSKIY, V. V. Advances in Mucoadhesion and Mucoadhesive Polymers. **Macromolecular Bioscience**, v. 11, p. 748-764, 2011.

KIM, J. H.; AHN, H. J.; CHOI, J. H.; JUNG, D. W.; KWON, J.S. Effect of 0.1% pilocarpine mouthwash on xerostomia: double-blind, randomised controlled trial. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 41, p. 226-235, 2014.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

KUMAR, A.; MOIN, A.; SHRUTHI, R.; AHMED, A.; SHIVAKUMAR, H.G. Cashew gum a versatile hydrophylic polymer: a review. **Current Drug Therapy**, v. 7, p. 2-12, 2012.

LACHMAN, L., LIEBERMAN, H. A., KANIG, J. L. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica**. Vol 1. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2001. 1517p. ISBN: 97231-0908-05.

LILTORP, K.; LARSEN, T. G.; WILLUMSEN, B.; HOLM, R. Solidstate compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 55, n. 3, p. 424-428, 2011.

LIMA, P. H. L.; PEREIRA, S. V. A.; RABELLO, R. B.; RODRIGUEZ-CASTELLÓN, E.; BEPPU, MARISA M.; CHEVALLIER, P.; MANTOVANI, D.; VIEIRA, R. S. Blood protein adsorption on sulfonated chitosan and k-carrageenan films. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 111, p. 719– 725, 2013.

LÓPEZ-LÓPEZ, J.; SALAS, E. J.; KÜSTNER, E. C. Pronóstico y tratamiento de la boca seca. Revisión sistemática. **Medicina Clínica**, v. 142, p. 119-124, 2014.

LUCIO, E. M. R. A.; ROSALEM, P. L.; SHARAPIN, N.; SOUZA BRITO, A. R. M. Avaliação toxicológica aguda e screening hipodrático da epiisopilosina, alcaloide secundário de *Pilocarpus microphyllus* Stapf. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 9-10, p. 23-25, 2000.

LUO, Y.; WANG, Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 64, p. 353– 367, 2014.

LYRA, M. A. M.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; BRASILEIRO, M. T. sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 5, n. 26, p. 784-793, 2007.

MADSEN, K. D.; SANSER, C.; BALDURSDOTTIR, S.; PEDERSEN, A. M. L.; JACOBSEN, J. Development of an ex vivo retention model simulating bioadhesion in the oral cavity using human saliva and physiologically relevant irrigation media. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 448, p. 373– 38, 2013.

MAHAJAN, P.; KAUR, A.; AGGARWAL, G.; HARIKUMAR, S.L. Mucoadhesive drug delivery system: a review. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 5, i. 1, p. 11-20, 2013.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

MARINHO, N. P.; NASCIMENTO, E. M.; NISGOSKI, S.; MAGALHÃES, W. L. E.; NETO, SALVADOR C.; AZEVEDO, E. C. Caracterização Física e Térmica de Compósito de Poliuretano Derivado de Óleo de Mamona Associado com Partículas de Bambu. **Polímeros**, v. 23, n. 2, p. 201-205, 2013.

MAZZITELLI, S. P. C.; GIUSEPPONI, D.; NASTRUZZI, C.; PERIOLI, L. Hydrogel blends with adjustable properties as patches for transdermal delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 454, p. 47–57, 2013.

MEHER, J. G.; TARAI, M.; YADAV, N. P.; PATNAIK, A.; MISHRA, P.; YADAV, K. S. Development and characterization of cellulose–polymethacrylate mucoadhesive film for buccal delivery of carvedilol. **Carbohydrate Polymers**, v. 96, p. 172– 180, 2013.

MELO, C. M.; VIEIRA, A. C. Q. M.; NASCIMENTO, A. L. S.; FIGUEIRÊDO, C. B. M.; ROLIM, L. A.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; VERAS, L. M. C.; LEITE, J. R. S. A.; ROLIM NETO, P. J.; SOARES, M. F. DE LA R. A compatibility study of the prototype epiisopiloturine and pharmaceutical excipients aiming at the attainment of solid pharmaceutical forms. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, p. 689- 697, 2015.

MENG-LUND, E.; MUFF-WESTERGAARD, C. M.; SANDER, C.; MADELUNG, P.; JACOBSEN, J. A mechanistic based approach for enhancing buccal mucoadhesion of chitosan. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 461, p. 280–285, 2014.

MISHRA, A.; RAMTEKE, S. Formulation and evaluation of mucoadhesive buccal film of flurbiprofen. **International Journal of PharmTech Research**, v. 3, n. 3, p. 1825-1830, 2011.

MOHAMMADI-SAMANI, S.; BAHRI-NAJAFI, R.; YOUSEFI, G. Formulation and in vitro evaluation of prednisolone buccoadhesive tablets. **IL Farmaco**, v. 60, p. 339- 344, 2005.

MORAES, R. H. **Avaliação do comportamento de flavonas e flavonóis frente à celulose microcristalina em estado sólido**. 2007. 190 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

MOTHÉ, C. G.; FREITAS, J. S. extraction, purification of cashew polysaccharide characterization by GC-MS, FTIR, NMR, TG/DTG. **International Journal of Research and Reviews in Applied Sciences**, v. 16, p. 401-408, 2013.

MOTHÉ, C. G.; FREITAS, J. S. Thermal behavior of cashew gum by simultaneous TG/DTG/DSCFT-IR and EDXRF. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 116, p. 1509–1514, 2014.

MOURA, R. E. **Síntese de nanopartículas à base de goma do cajueiro para aplicação em sistemas de liberação de fármacos**. 2009. 81 f. Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências, Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

NAGAVENI, S.; CHANDRA, S. M.; DINESH, B. G.; VAMSHI, K. V. Formulation and evaluation of buccal films of salbutamol sulphate. **Mintage journal of Pharmaceutical & Medical Sciences**, v. 2, p. 37-40, 2013.

NETO, H. S.; NOVÁK, C. S.; MATOS, J. R. Thermal analysis and compatibility studies of prednicarbate with excipients used in semi-solid pharmaceutical form. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, p. 367-374, 2009.

OKOYE, E. I. ; ONYEKWELI, A. O.; KUNLE, O. O. solid state characterization of anacardium occidentale gum. **Research Journal of Applied Sciences, Engineering and Technology**, v. 4, p. 3709-3716, 2012.

OLIVA, A.; LIABRÉS, M.; FARIÑA, J. B. Data analysis in stability studies of biopharmaceutical drugs with isothermal and non-isothermal assays. **Analytical Chemistry**, v. 30, n. 5, p. 717-730, 2011.

OLIVEIRA, F.; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. **Farmacognosia**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1991. 412 p.

OLIVEIRA, M. A. **Avaliação da influencia de adjuvantes de secagem sobre as propriedades de suco de caju atomizado**. 2008. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2008.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n.7, p.1224-1230, 2011.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

OLIVEIRA, E. F.; PAULA, H. C. B.; PAULA, R. C. M. Alginate/cashew gum nanoparticles for essential oil encapsulation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 113, p. 146– 151, 2014.

OZAWA, T. A new method of analyzing thermogravimetric data. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 38, n. 11, p. 1881-1886, 1965.

OZAWA, T. Thermal analysis: review and prospect. **Thermochimica Acta**, v. 355, p. 35-42, 2000.

PANAPITIYA, N. P.; WIJENAYAKE, S. N.; HUANG, Y.; BUSHDIECKER, D.; NGUYEN, D.; RATANAWANATE, C.; KALAW, G. J.; MUSSUELMAN I. H.; BALKUS JR., K. J. Stabilization of immiscible polymer blends using structure directing metal organic frameworks (MOFs). **Polymer**, v. 55, p. 2028-2034, 2014.

PATEL, A., PATEL, K., PATEL, J. Development and evaluation of mucoadhesive vaginal tablet of sertaconazole for vaginal candidiasis. **International Journal of Pharma Tech Research**, v. 3, p. 2175-2182, 2011.

PAULA, M.; RODRIGUES, R. C.; RODRIGUES, J. F. Composition and rheological properties of cashew tree gum, the exudate polysaccharide from *Anacardium occidentale* L. **Carbohydrate Polymers**, v. 26, p. 177-181, 1995.

PENDEKAL, M. S., TEGGINAMAT, P. K. A novel bucco-vaginal controlled release drug delivery system of miconazole nitrate for candidiasis-desing and evaluation; **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 31, p. 461-468, 2012.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; ANGELICI, F.; RICCI, M.; GIOVAGNOLI, S.; CAPUCCELLA, M.; ROSSI, C. Development of mucoadhesive patches for buccal administration of ibuprofen. **Journal of Controlled Release**, v. 99, p. 73 – 82, 2004.

PERIOLI, L.; AMBROGI, V.; PAGANO, C.; SCUOTA, S.; ROSSI, C. FG90 chitosan as a new polymer for metronidazole mucoadhesive tablets for vaginal administration. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 377, p. 120–127, 2009.

PIAI, J. F. **Preparação e caracterização de complexos polieletrólitos de quitosana/sulfato de condroitina e estudos de liberação controlada**. 2008. 72 f. Dissertação (mestrado) - Centro de Ciências Exatas, Departamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, Programa de Pós-graduação em Química, Maringá, 2008.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

PINHEIRO, C. U. B. Jaborandi (*pilocarpus* sp., rutaceae) a wild species and its rapid transformation into a crop. **Economic Botany**, v. 51, p. 49-58, 1997.

PINHEIRO, C. U. B. Extrativismo, cultivo e privatização do jaborandi (*Pilocarpus microphyllus* Stapf ex Holm.; Rutaceae) no Maranhão. **Acta Botanica Brasilica**, v.16, p. 141-150, 2002.

PIZZOL, CARINE DAL. **Desenvolvimento de comprimidos mucoadesivos contendo extrato de achyrocline satureioides (lam.)**. 2009. 123 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

PRAJAPATI, V. D.; MAHERIYA, P.M.; JANI, G. K.; SOLANKI, H. K. Carrageenan: a natural seaweed polysaccharide and its applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 105, p. 97–112, 2014.

PRISTA, N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. M. B. **Tecnologia farmacêutica e farmácia Galénica**. III volume. 3. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.

QI, L.; XU, Z. Lead sorption from aqueous solutions on chitosan nanoparticles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 251, p. 183–190, 2004.

QUENTAL, A. C.; CARVALHO, F. P.; TADA, E. S.; FELISBERTI, M. I. Blendas de PHB e seus copolímeros: miscibilidade e compatibilidade. **Química Nova**, v. 33, n. 2, p. 438-446, 2010.

RAKKAPAO, N.; VAO-SOONGNERN, V.; MASUBUCHI, Y.; WATANABE, H. Miscibility of chitosan/poly(ethylene oxide) blends and effect of doping alkali and alkali earth metal ions on chitosan/PEO interaction. **Polymer**, v. 52, p. 2618-2627, 2011.

ROLIM, L. A. **Estudo de degradação do fármaco benznidazol utilizado no combate a doença de chagas por hidrólise, oxidação, fotólise e termodegradação**. 2010. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Recife, 2010.

ROLIM, L. A.; SANTOS, F. C. M.; CHAVES, L. P.; GONÇALVES, M. L. C. M.; FREITAS, J. L.; NASCIMENTO, A. L. S.; SOARES-SOBRINHO, J. L.; ALBUQUERQUE, M. M; LIMA, M. C. A.; ROLIM-NETO, P. J. Preformulation study of ivermectin raw material. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 120, p. 807-816, 2015.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

RUMENGAN, I. F. M.; SURYANTO, E.; MODASO, R. WULLUR, S.; TALLEI, T. E.; LIMBONG, D. Structural Characteristics of Chitin and Chitosan Isolated from the Biomass of Cultivated Rotifer, *Brachionus rotundiformis*. **International Journal of Fisheries and Aquatic Sciences**, v. 3, p. 12-18, 2014.

SÁ, L. L. F. **Desenvolvimento tecnológico de comprimidos de Pilocarpina para tratamento da Xerostomia**. 2013. 66 f. Dissertação (Mestrado) -Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2013.

SALEH, N.; AL-HANDAWI, M. B.; AL-KAABI, L.; ALI, L.; ASHRAF, S. S.; THIEMANN, T.; AL-HINDAWI, B.; MEETANI, M. Intermolecular interactions between cucurbit[7]uril and pilocarpine. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 460, p. 53- 62, 2014.

SANDHU, S. S.; ABREU, I. N.; COLOMBO, C. A. ; MAZZAFERA, P. Pilocarpine content and molecular diversity in jaborandi. **Scientia Agricola (Piracicaba, Braz.)**, v. 63, n. 5, p. 478-482, 2006.

SANTANA, H. A. L. **Efeito de duas formulações de pilocarpina, solução para bochecho e sublingual, no tratamento da xerostomia induzida por radiação**. 2009. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009.

SANTOS, F. L. A.; ROLIM, L. A.; FIGUEIREDO, C. B. M.; LYRA, M. A. M.; PEIXOTO, M. S.; FERRAZ, L. R. M.; SOARES SOBRINHO, J. L.; LIMA, A. A. N.; LEITE, A. C. L.; ROLIM-NETO, P. J. A study of photostability and compatibility of the anti-chagas drug Benznidazole with pharmaceuticals excipients. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 1520, p. 1-7, 2013.

SANTOS, G. A. S. **Desenvolvimento de formulação líquida do tipo spray a base de pilocarpina e avaliação da atividade sialogoga**. 2012. 73 f. Dissertação (Mestrado) - Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina, 2012.

SENYIGIT, Z. A.; KARAVANA, S. Y. ; ERAÇ, B.; GURSEL, O.; LIMONCU, MINE H.; BALOGLU, E. Evaluation of chitosan based vaginal bioadhesive gel formulations for antifungal drugs. **Acta Pharmaceutica**, v. 64, p. 139–156, 2014.

SHAMSIPUR, M.; POURMORTAZAVI, S. M.; BEIGI, A. A. M.; HEYDARI, R.; KHATIBI, M. Thermal Stability and Decomposition Kinetic Studies of Acyclovir and Zidovudine Drug Compound. **AAPS PharmSciTech**, v. 14, p. 287-293, 2013.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

SHANBHAG, A.; RABEL, S.; NAUKA, E.; CASADEVALL, G.; SHIVANAND, P.; EICHENBAUM, G.; MANSKY P. Method for screening of solid dispersion formulations of low-solubility compounds Miniaturization and automation of solvent casting and dissolution testing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 351, p. 209–218, 2008.

SILVA, D. A.; FEITOSA, J. P. A.; MACIEL, J. S.; PAULA, H. C. B.; PAULA R. C. M. Characterization of crosslinked cashew gum derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 66, p. 16–26, 2006.

SILVA, F. E. F.; DI-MEDEIROS, M. C. B.; BATISTA, K. A.; FERNANDES, K. F. PVA/polysaccharides blended films: mechanical properties. **Journal of Materials**, v. 2013, p. 1-6 , 2013.

SILVA, J. R. T. DA; FARIAS, E. A. DE O.; FILHO, E. C. S.; EIRAS, C. Development and characterization of composites based on polyaniline and modified microcrystalline cellulose with anhydride maleic as platforms for electrochemical trials, **Colloid Polym. Sci.**, vol. 293, no. 4, pp. 1049–1058, Dec. 2014.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 5. Ed. Rio de Janeiro:Guanabara Koogan,1994.

SOARES-SOBRINHO J. L.; SOARES, M. F. R.; LOPES, P. Q.; CORREIA L. P.; SOUZA, F. S.; MACÊDO, R. O.; ROLIM-NETO P. J. A preformulation study of a new medicine for chagas disease treatment: physicochemical characterization, thermal stability, and compatibility of benznidazole. **AAPS Pharm Sci Tech**, v. 11, p. 1391–1396, 2010.

SOGIAS, I. A.; WILLIAMS, A. C.; KHUTORYANSKIY, V. V. Chitosan-based mucoadhesive tablets for oral delivery of ibuprofen. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, p. 602-610, 2012.

SOVIZI, M. R. Investigation on decomposition kinetic of naproxen and celecoxib. **Jornal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 102, p. 285–289, 2010.

SOVIZI, M. R.; HOSSEINI, S. G. Studies on the thermal behavior and decomposition kinetic of drugs cetirizine and simvastatin. **Jornal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 2143–2148, 2013.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

STULZER, H. K., RODRIGUES, P.O., CARDOSO, T. M., MATOS, J. S. R., SILVA, M. A. S. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations. **Jornal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 91, p. 323–328, 2008.

TAKEUCHI, H.; THONGBORISUTE, J.; MATSUI, Y. SUGIHARA, H.; YAMAMOTO, HIROMITSU; KAWASHIMA, Y. Novel mucoadhesion tests for polymers and polymer-coated particles to design optimal mucoadhesive drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 1583–1594, 2005.

TARDELLI, E. R. **Desenvolvimento de pré-formulação de mucoadesivo bucal como carreador de fármaco**. 2010. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2010.

TAYLOR, A. M.; ORTIZ, K. L.; CAMACHO, M. E. I.; FRANCO, M. A. D.; MUÑOZ, A. M. C. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 9, p. 204-11, 2004.

TIBOLA, A. P. O. V. **Estudo de compatibilidade entre a isoniazida e excipientes farmacêuticos**. 2009. 140 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Paraná, 2009.

TITA, B.; FULIAS, A.; BANDUR, G.; MARIAN, E.; TITA, D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 56, p. 221– 227, 2011.

TOLLER, A. B., SCHMIDT, C. A. Excipientes à base de celulose e lactose para compressão direta. **Disciplinarum Scientia**, v. 6, n. 1, p. 61- 77, 2005.

TOMASSETTI, M.; CATALANI, A.; ROSSI, V. ;VECCHIO, S. Thermal analysis study of the interactions between acetaminophen and excipients in solid dosage forms and in some binary mixtures, **Jornal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 37, p. 949-955, 2005.

TOSCANI, S.; CORNEVIN, L.; BURGOT, G. Weak interactions in clobazam-lactose mixtures examined by differential scanning calorimetry. Comparison with the captopril-lactose system. **Thermochimica Acta**, v. 543, p. 197-204, 2012.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

UGWOKE, M. I.; AGU, R. U.; VERBEKE, N.; KINGET, R. Nasal mucoadhesive drug delivery: background, applications, trends and future perspectives. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 1640–1665, 2005.

USP: United States Pharmacopeia. 36. ed. Rockville: Pilocarpine Hydrochloride monograph, 1999.

VALLE, M. M. Síndrome de Sjögren. **Medicine**, v. 10, p. 1942-1948, 2009.

VIEIRA, A. C. Q. M.; MARQUES G. S.; MELO C. M.; SILVA K. E. R.; ROLIM, L. A.; ROLIM-NETO, P. J Physical–chemical characterization of new anti-inflammatory agent (LPSF/GQ-130) and evaluation of its thermal compatibility with pharmaceutical excipients **Jornal of Thermal Analysis an Calorimetry**, v. 115, p. 2339–2349, 2014.

VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010.

YOUNUS PASHA, M.; BHAT, S. R.; HANI, U. Formulation design and evaluation of bioadhesive vaginal films of metronidazole for vaginal candidiasis. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 31, n. 1, p. 84-90, 2012.

YU, P.; YANG, G.; TAN, H.; CHENG, Z.; SONG, M.; GU, Z.; LI, X. Determination of Pilocarpine in Human Plasma by LC–APCI–MS–MS and Application to a Pharmacokinetic Study. **Chromatographia**, v. 73, p. 921–927, 2011.

ZOPPI, A.; LINCK, Y. G.; MONTI, G. A.; GENOVESE, D. B.; JIMENEZ KAIRUZ, A. F.; MANZO, R. H.; LONGHI, M. R. Studies of pilocarpine: carbomer intermolecular interactions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 427, p. 252–259, 2012.

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

ANEXOS

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.

ANEXO A – Resumos apresentados em anais de jornadas e congressos.

ANEXO A

Resumo 1- CORDEIRO, M. S. F.; SILVA, C. M. B.; SOARES SOBRINHO, J. L.; NUNES, L. C. C.; SA, L. L. F.; FREIRE, L. M.. Caracterização de Polímeros e suas Propriedades Bioadesivas em Comprimidos de Aplicação Tópica. In: 3º Encontro Brasileiro de Inovação Terapêutica, 2013, Jaboatão dos Guararapes. 3º Encontro Brasileiro de Inovação Terapêutica, 2013.

Resumo 2- SILVA, C. M. B.; CORDEIRO, M. S. F.; SA, L. L. F.; FREIRE, L. M.; NUNES, L. C. C.; SOARES SOBRINHO, J. L.. Caracterização Térmica do Cloridrato de Pilocarpina par Delineamento de Novas Formulações. In: 3º Encontro Brasileiro de Inovação Terapêutica, 2013, Jaboatão dos Guararapes. 3º Encontro Brasileiro de Inovação Terapêutica, 2013.

Resumo 3- SILVA, C. M. B.; CORDEIRO, M. S. F.; SA, L. L. F.; VIEIRA, A. C. Q. M.; NUNES, L. C. C.; ROLIM NETO, P. J. ; SOARES, M. F. L. R.; SOARES SOBRINHO, J. L.. Caracterização de Quitosana e Goma do Cajueiro para desenvolvimento de blendas poliméricas com propriedades mucoadesivas. 2014. (Apresentação de Trabalho/I Jornada de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica).

Resumo 4- SOARES, M. F. L. R.; CORDEIRO, M. S. F.; SA, L. L. F.; SILVA, C. M. B.; VIEIRA, A. C. Q. M.; NUNES, L. C. C.; SOARES SOBRINHO, J. L.. DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF POTENTIAL MUCOADHESIVE POLYMER BLENDS. 2014. (Apresentação de Trabalho/II CONGRESS OF THE BRAZILIAN/ ASSOCIATIONS OF PHARMACEUTICAL SCIENCES).

Resumo 5- SOARES SOBRINHO, J. L.; CORDEIRO, M. S. F.; SA, L. L. F.; SILVA, C. M. B.; VIEIRA, A. C. Q. M.; NUNES, L. C. C.; ROLIM NETO, P. J. ; SOARES, M. F. L. R.. EVALUATION OF PILOCARPINE THERMAL COMPATIBILITY WITH PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS. 2014. (Apresentação de Trabalho/II CONGRESS OF THE BRAZILIAN/ ASSOCIATIONS OF PHARMACEUTICAL SCIENCES).

CORDEIRO, M. S. F. Aplicação de novo sistema polimérico mucoadesivo para liberação prolongada de pilocarpina.