

## Artigo

## Análise Química e Quimiométrica de Matrizes de Amido Modificado por Trimetafosfato de Sódio

Iurkevicz, G.; Marques, P. T.; Lima, V. A

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (4), 1462-1480. Data de publicação na Web: 21 de agosto de 2017

<http://rvq.sbq.org.br>

### Chemical and Chemometric Analysis of Modified Starch Matrices for Sodium Trimetaphosphate

**Abstract:** In the present work microparticles of cassava starch crosslinked with sodium trimetaphosphate (TMFS) were produced to incorporate the drug diclofenac sodium (DS). The samples were characterized spectroscopically concerning the extent of crosslinking and release kinetics, applying some models proposed in the literature: first order, second order, Peppas and Higuchi. Based on a factorial design with 3 starch concentrations (5; 7,5 and 10%), 3 crosslinker concentrations (15; 22,5 and 30%) and 3 times crosslinking reaction (2; 5 and 8 hours), it was found that the samples which more incorporated DS, were A5R15t2; A10R30t2 and A7,5R22,5t5 with an average value of 13,21  $\mu\text{g/g}$ . Only the starch concentration has influenced significantly the incorporation of DS. It was found that the reaction time, as well as the concentration of crosslinking agent, did not affect the incorporation of DS with a confidence level of 90%. The mathematical models of liberation that better match the experiments were the Peppas ( $R^2$  average 0,95), Higuchi ( $R^2$  average 0,97) and First order ( $R^2$  average 0,97) ones.

**Keywords:** Anionic starch; crosslinking; sodium diclofenac.

### Resumo

Neste trabalho produziu-se micropartículas de amido de mandioca reticulado com trimetafosfato de sódio (TMFS) para incorporar o fármaco diclofenaco de sódio (DS). As amostras foram caracterizadas espectroscopicamente, quanto ao seu grau de reticulação e cinética de liberação, utilizando-se alguns modelos propostos na literatura como: primeira ordem, segunda ordem, Peppas e Higuchi. A partir de um delineamento fatorial com 3 concentrações de amido (5; 7,5 e 10%), 3 concentrações de reticulante (15; 22,5 e 30%) e 3 tempos de reação de reticulação (2; 5 e 8 horas), verificou-se que as amostras que mais incorporaram DS foram A5R15t2; A10R30t2 e A7,5R22,5t5 com um valor médio de 13,21  $\mu\text{g/g}$ . Somente a concentração de amido influenciou significativamente na incorporação de DS. Constatou-se que o tempo de reação, assim como a concentração de agente reticulante, não influenciaram a incorporação de DS com nível de confiança de 90%. Os modelos matemáticos de liberação que melhor se adequaram aos experimentos foram o de Peppas ( $R^2$  médio 0,95), Higuchi ( $R^2$  médio 0,97) e Primeira ordem ( $R^2$  médio 0,97).

**Palavras-chave:** Amido aniônico; reticulação; diclofenaco de sódio.

\* Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Departamento de Química, CEP 85503-390, Pato Branco-PR, Brasil.

 [genice.iur@gmail.com](mailto:genice.iur@gmail.com)

DOI: [10.21577/1984-6835.20170085](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170085)

## Análise Química e Quimiométrica de Matrizes de Amido Modificado por Trimetafosfato de Sódio

Genice Iurckevicz,\* Patricia T. Marques, Vanderlei Aparecido de Lima

Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Departamento de Química, CEP 85503-390, Pato Branco-PR, Brasil.

\* [genice.iur@gmail.com](mailto:genice.iur@gmail.com)

*Recebido em 27 de junho de 2016. Aceito para publicação em 16 de agosto de 2017*

### 1. Introdução

### 2. Parte experimental

#### 2.1. Incorporação do diclofenaco de sódio

#### 2.2. Tratamento estatístico

#### 2.3. Caracterizações

### 3. Resultados e discussão

#### 3.1. Tratamento estatístico

#### 3.2. Caracterizações

#### 3.3. Espectroscopia de infravermelho e densidade de reticulação

#### 3.4. Análise térmica

#### 3.5. Cinética de liberação e microscopia eletrônica de varredura (MEV)

### 4. Conclusão

## 1. Introdução

Polímeros são materiais versáteis que podem ser empregados em diversas áreas, ainda na sua forma natural, modificada ou também sintética. Uma das áreas onde são muito aplicados é a farmacêutica sendo encontrados como excipientes cosméticos e também na liberação modificada ou convencional de fármacos.<sup>1</sup>

A liberação modificada (controlada, prolongada) de fármacos é conseguida por modificações na forma farmacêutica, a fim de possibilitar uma diminuição da frequência de

doses administradas se comparadas ao fármaco tradicional. Pode ser obtida por um método de fabricação, ou formulação diferencial.<sup>2</sup> A liberação modificada de fármacos exibe vantagens com relação aos fármacos convencionais como, por exemplo, menos efeitos colaterais, melhor controle terapêutico, diminuição de frequência de administração e também diminuição da dose.<sup>3</sup> Uma classe de polímeros naturais importante para o estudo de liberação de fármacos são os polissacarídeos, já que apresentam algumas propriedades que os tornam interessantes para essa aplicação, como: sua biodegradabilidade,

biocompatibilidade, baixo custo, entre outros. A utilização do amido, um polissacarídeo natural, para esta finalidade é bem descrita na literatura sendo a sua constituição primária formada de cadeias de amilose, a porção linear, e amilopectina, a porção ramificada.<sup>1,4,5</sup>

O amido é um material abundante já que pode ser obtido através de várias fontes vegetais. É um recurso renovável, biodegradável e barato. Dessa forma, é grande o interesse neste material para fins de substituição dos polímeros sintéticos.<sup>6</sup>

O amido no seu estado nativo apresenta propriedades hidrofílicas devido a presença dos grupos hidroxila na amilose e na amilopectina<sup>7</sup> conferindo a esse material uma solubilidade elevada em condições específicas. Uma alternativa interessante, em alguns casos, é tornar os polissacarídeos menos solúveis, o que pode evitar sua dissolução prematura quando aplicado em um sistema de liberação, por exemplo,<sup>1</sup> ampliando assim as oportunidades de aplicação deste material. Uma das formas de tornar os polissacarídeos naturais menos solúveis é realizando uma modificação química em sua estrutura,<sup>8</sup> como a reticulação.

Na reticulação as moléculas que constituem o grânulo do amido unem-se através de novas ligações químicas, que promovem um reforço na estrutura do mesmo. Entre as principais características observadas após as modificações provocadas pela reticulação no amido pode-se citar a sua maior estabilidade ao intumescimento, às condições ácidas e às altas temperaturas,<sup>9,10</sup> o que aumenta as possibilidades de aplicação para o amido modificado no setor farmacêutico.

Na reação de reticulação do amido pode-se empregar diferentes agentes químicos, como: trimetafosfato de sódio (TMFS), epicloridrina, fosfato monossódico e tripolifosfato de sódio, por exemplo. O TMFS é bastante empregado para este fim por apresentar certas características, como sua baixa toxicidade e por sua alta reatividade

nestes tipos de reações.<sup>11,12</sup> O TMFS substitui os grupos hidroxila presentes no amido e, portanto, transmite ao amido características aniônicas devido aos grupos fosfato presentes em sua estrutura, possibilitando a obtenção de um material com propriedades superiores ao natural e ampliando sua aplicação. Dessa forma, este trabalho busca contribuir para a investigação de fatores que podem afetar a reação de reticulação de amido com TMFS e avaliar a resposta de incorporação do diclofenaco de sódio. A quimiometria com o delineamento fatorial do tipo 2<sup>3</sup> foi utilizada para este propósito.

Na quimiometria ocorre a aplicação de métodos estatísticos, matemáticos e computacionais para a investigação de um determinado conjunto de dados. Dentre as subáreas da quimiometria uma em destaque é o planejamento experimental/delineamento fatorial que tenta determinar quais são as variáveis que interferem em um processo e também se há interação entre estas variáveis.<sup>13</sup>

## 2. Parte experimental

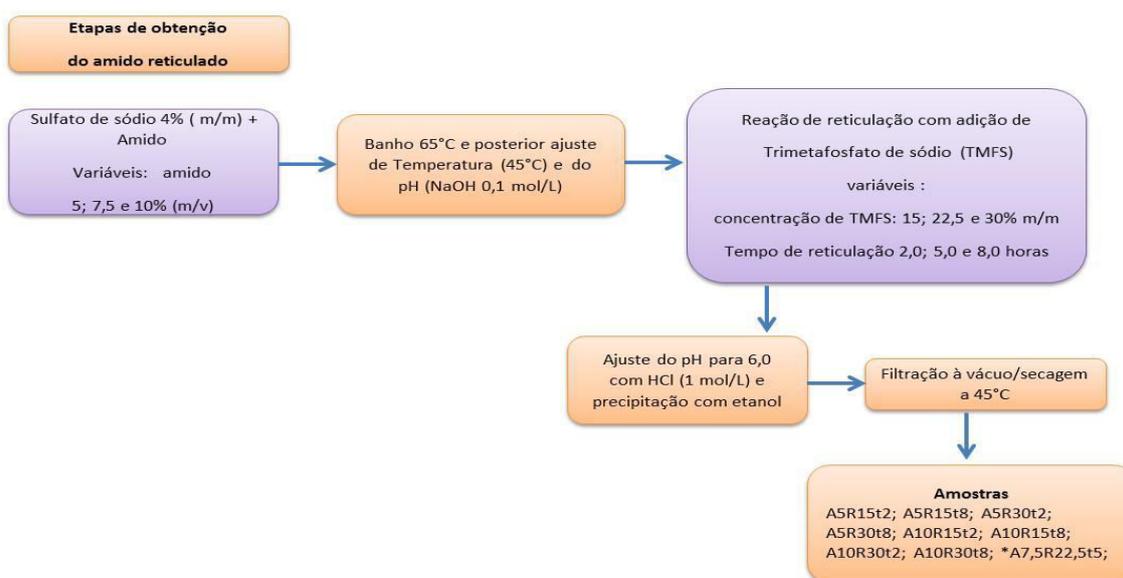
A elaboração das amostras foi realizada segundo Soares *et al.*, (2013)<sup>14</sup> com pequenas modificações. O Amido utilizado neste trabalho foi o amido de mandioca nativo, uma vez que a mandioca é uma planta muito cultivada no Brasil é uma matéria prima barata e de fácil obtenção.

A composição de amilose presente nestas amostras foi previamente determinada no estudo de Bandeira *et al.*, 2015<sup>15</sup> que encontraram uma composição de 28 %. Esse valor está em concordância com valores apresentados em outros trabalhos<sup>16</sup>.

As dispersões de amido nativo em água destilada foram efetuadas nas proporções de 5,0; 7,5 e 10,0 % (m/v), a temperatura ambiente. Utilizou-se 4 % de sulfato de sódio (grau de pureza 98,5 %) em relação à massa de amido. Primeiramente o sistema foi aquecido em banho Maria e com agitação magnética até a temperatura de 65 °C. Em

seguida a temperatura foi ajustada para 45 °C, o pH foi ajustado para 9,5 com hidróxido de sódio (grau de pureza 98 %) utilizando uma solução de concentração 0,1 mol.L<sup>-1</sup>. Adicionou-se o TMFS, grau de pureza 95 % nas proporções de 15,0; 22,5; e 30,0 % em relação à massa de amido nativo. A reação ocorreu por 2,0; 5,0; e 8,0 horas, ainda em banho e com agitação magnética.

Posteriormente o pH da dispersão foi ajustado para 6,0 com ácido clorídrico 1mol.L<sup>-1</sup> (grau de pureza 37 %). O amido reticulado foi precipitado com etanol absoluto, filtrado sob vácuo e o material sólido foi seco em estufa na temperatura de 45°C. Na figura 1 pode ser observado o fluxograma das etapas de obtenção do amido reticulado.



**Figura 1.** Fluxograma das etapas de obtenção do amido reticulado. \* Amostra A7,5R22,5t5 é o ponto central produzido em quadruplicata

## 2.1. Incorporação do diclofenaco de sódio

A incorporação do diclofenaco de sódio ocorreu por imersão de 1 grama do amido reticulado em 100 mL de uma de solução de DS, 40 µg.mL<sup>-1</sup>. O sistema foi mantido sob agitação de 100 rpm, a 25 °C, por 16 horas. O sistema reacional foi então centrifugado. Após a separação do sobrenadante as amostras foram liofilizadas e o sobrenadante foi lido através de espectroscopia UV, em  $\lambda = 276$  nm,<sup>14</sup> no equipamento espectrofotômetro Bel Photonics Modelo 2000 UV, para a determinação indireta da incorporação do DS.

## 2.2. Tratamento estatístico

Três fatores foram utilizados para compor o delineamento fatorial 2<sup>3</sup>, com quatro repetições no ponto central das formulações deste estudo. Três níveis para cada fator foram utilizados para este delineamento, -1, 0 e +1. Os níveis codificados e reais seguem a ordem: concentração de amido (-1 = 5%; +1 = 10%), concentração de reticulante % (-1 = 15; +1 = 30) e tempo de reticulação (-1 = 2h; +1 = 8 h). Os pontos centrais foram: concentração de amido = 7,5%; concentração de reticulante 22,5% e tempo de 5 horas. No total foram realizados 12 experimentos. Neste sentido, as amostras foram nomeadas de acordo com as concentrações de amido, reticulante e tempo de reação. Por exemplo, na amostra A5R15t2 significa que há 5% de amido, 15% de reticulante e tempo de reação

de 2 horas. As análises estatísticas foram realizadas no *software* STATISTICA 8.0.

### 2.3. Caracterizações

#### 2.3.1. Microscopia eletrônica de varredura

As amostras na forma de pó foram fixadas através de uma fita adesiva de carbono em um suporte metálico para a inserção no equipamento. Esta análise foi realizada em microscópio eletrônico de varredura marca HITACH modelo 3000.

#### 2.3.2. Espectroscopia de absorção no Infravermelho (FTIR)

As amostras secas foram adicionadas a uma quantidade de brometo de potássio de alta pureza, em seguida foram colocadas em molde e submetidas a uma pressão de 8 kgf por 4 minutos, produzindo uma pastilha transparente para a análise. O equipamento utilizado foi o espectrofotômetro Perkin Elmer, modelo Frontier e as leituras foram realizadas de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ , usando uma resolução de 2  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 2.3.3. Análise térmica

A análise térmica foi realizada em

analisador Térmico: TA Instruments, modelo SDT Q600, onde 5,0 mg de amostra foram colocados em cadinho de  $\alpha$ -alumina, aquecidos a 10  $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$  de 25 a 1200  $^{\circ}\text{C}$  em atmosfera de nitrogênio.

#### 2.3.4. Estudo cinético de liberação por Espectroscopia UV-Vis

Anteriormente a cada determinação cinética foi construída uma curva de calibração para a solução de diclofenaco de sódio preparando soluções nas concentrações 10; 20; 30; 40 e 50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . O fator de correlação encontrado foi sempre superior a 0,99.

Uma suspensão aquosa contendo 0,04 g de amostra foi colocada no interior de um saco de diálise. Este sistema foi imerso em 80 mL de água destilada em um béquer e mantido sob agitação, 25  $^{\circ}\text{C}$ . Em tempos específicos uma alíquota de 4 mL da solução foi retirada e lida ( $\lambda = 276 \text{ nm}$ ) em espectrofotômetro Bel Photonics Modelo 2000 UV, e um volume igual de água destilada foi adicionado ao sistema.

Os modelos cinéticos utilizados foram: primeira ordem, segunda ordem, Peppas e Higuchi<sup>17</sup>, apresentados nas equações 1, 2, 3 e 4 respectivamente. O modelo matemático de Peppas, é válido para os primeiros 60% de liberação da espécie química testada e quando mantida a condição sink.<sup>18</sup>

$$\ln[A] = -kt + \ln[A]_0 \quad \text{Equação 1}$$

$$\frac{1}{[A]} = kt + \frac{1}{[A]_0} \quad \text{Equação 2}$$

onde:  $[A]_0$  = concentração molar inicial do reagente;  $[A]$  = concentração em um tempo  $t$ ;  $k$  = constante de velocidade da reação.<sup>17</sup>

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = k \cdot t^n \quad \text{Equação 3}$$

Onde  $M_t$  = quantidade total de fármaco liberada no tempo  $t$ ;  $M_\infty$  = quantidade de fármaco liberado num tempo infinito,  $t$  é o tempo de liberação,  $k$  é uma constante, e  $n$  é o expoente difusional característico do mecanismo de liberação, que pode assumir valores entre 0,43 a 1,00 dependendo da forma da micropartícula.<sup>18</sup>

No modelo de Higuchi têm-se a equação 4:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K_H \sqrt{t} + b \quad \text{Equação 4}$$

onde  $K_H$  = constante de liberação de Higuchi, que representa as características da formulação e  $b$  é a quantidade inicial de fármaco na solução.<sup>19</sup>

$$\text{NAM (\%)} = \left[ \frac{A_0 - A_m}{A_0 - A_c} \right] \times 100 \quad \text{Equação 5}$$

onde  $A_0$  é a absorvância da solução antes da adsorção do azul de metileno;  $A_m$  = absorvância do azul de metileno no sistema contendo a amostra reticulada;  $A_c$  = absorvância do azul de metileno no material nativo, não reticulado.<sup>20</sup>

### 3. Resultados e discussão

#### 3.1. Tratamento estatístico

A média ponderal da massa de diclofenaco de sódio, DS, incorporada nas

#### 2.3.5. Determinação da densidade de reticulação

Foram colocados 5 mL de solução de azul de metileno,  $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  e 20 mg das amostras em tubos de centrífuga. O sistema foi mantido em *Shaker* (100 rpm) e  $28^\circ\text{C}$  durante 24; 48 e 72 horas. Após, as amostras foram centrifugadas por 30 minutos a 3500 rpm e o valor da absorvância foi lido em espectrofotômetro Bel Photonics Modelo 2000 UV em  $\lambda$  665 nm.<sup>20</sup>

A densidade de reticulação foi obtida, através da medida do número relativo de azul de metileno (NAM) ligado ao amido reticulado,<sup>20</sup> equação 5:

micropartículas reticuladas de amido de mandioca foi  $12,04 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  e com valores mínimos e máximos de 10,23 e  $13,55 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$  de DS, respectivamente (Tabela 1).

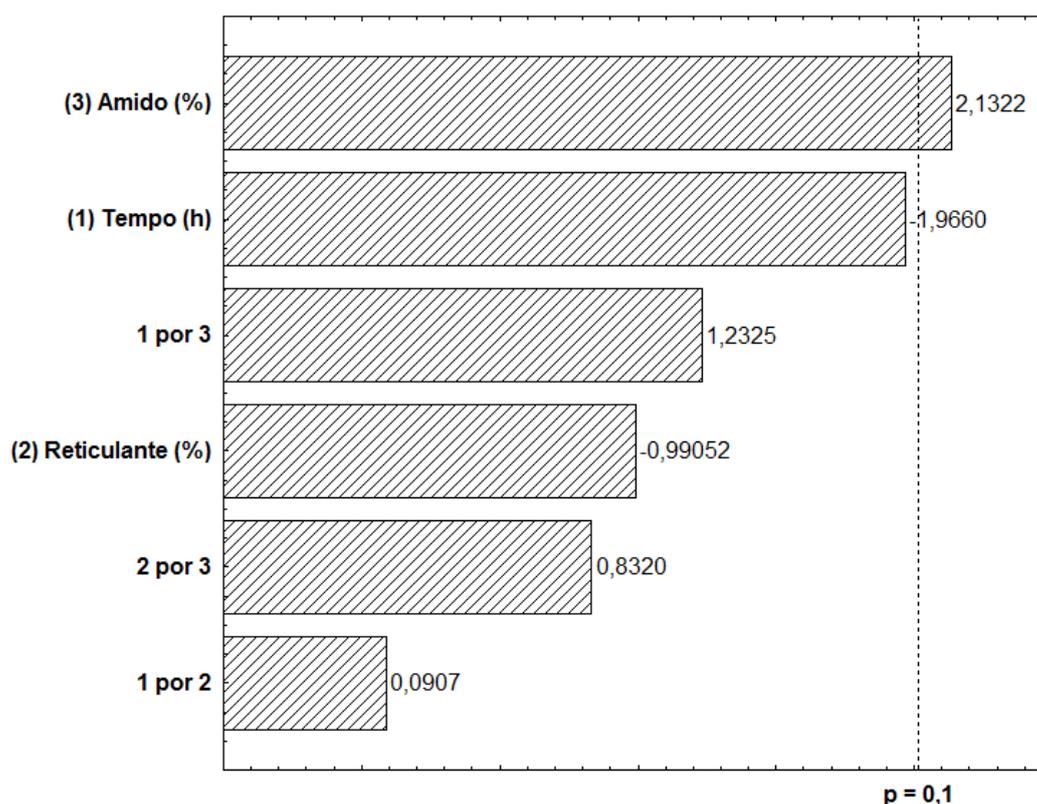
Observa-se na Tabela 1 que as amostras que incorporaram a maior massa de DS nos três grupos de concentração estudados foram: A5R15t2, A7,5R22,5t5 (4) e A10R30t2.

Para avaliar quais efeitos (concentração de amido, concentração de reticulante e tempo de reação) foram significativos sobre a resposta da incorporação de DS em micropartículas de amido de mandioca foi construído o gráfico de Pareto (Figura 2).

**Tabela 1.** Quantidade de Diclofenaco de sódio incorporado nas micropartículas de amido de mandioca reticuladas, unidade expressa em ( $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ) e o correspondente percentual (%)

Amostra	$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ de Diclofenaco de sódio incorporado	Diclofenaco de sódio incorporado (%) ( $\times 10^{-3}$ )
---------	---	---

A5R15t2	13,55	1,355
A5R15t8	10,78	1,078
A5R30t2	11,69	1,169
A5R30t8	10,23	1,023
A10R15t2	13,00	1,300
A10R15t8	13,05	1,305
A10R30t2	13,43	1,343
A10R30t8	12,41	1,241
A7,5R22,5t5 (1)	10,45	1,045
A7,5R22,5t5 (2)	11,69	1,169
A7,5R22,5t5 (3)	11,55	1,155
A7,5R22,5t5 (4)	12,64	1,264



**Figura 2.** Gráfico de Pareto. Efeito dos fatores: concentração de amido, concentração de reticulante e tempo de reticulação e interações (1 por 3, 2 por 3 e 1 por 2) sobre a resposta de incorporação de DS em micropartículas de amido de mandioca. Os números após as barras horizontais se referem ao teste t de Student

Ao aumentar a concentração de amido, aumenta-se também a quantidade de grupos OH, onde a reação de substituição pelo grupo

fosfato é promovida. A reação de reticulação está representada na Figura 3.<sup>21</sup>



$$Y = 12,039170 + (0,70500)A \quad \text{Equação 6}$$

$$Y = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 R + \beta_3 A + \beta_4 tR + \beta_5 tA + \beta_6 RA + \varepsilon \quad \text{Equação 7}$$

Nas equações 6 e 7 A = variável independente amido;  $\varepsilon$  = resíduo; t = tempo; R = Variável reticulante; Y= Variável dependente incorporação de DS;  $\beta_0$  = Média das variáveis dependentes de todos os ensaios;  $\beta_1$  = Coeficiente de efeito (tempo(h));  $\beta_2$  = Coeficiente de efeito (reticulante);  $\beta_3$  = Coeficiente de efeito (amido);  $\beta_4$  = Coeficiente de efeito (tempo e reticulante);  $\beta_5$  = Coeficiente de efeito (tempo e amido);  $\beta_6$  = Coeficiente de efeito (reticulante e amido).

### 3.2. Caracterizações

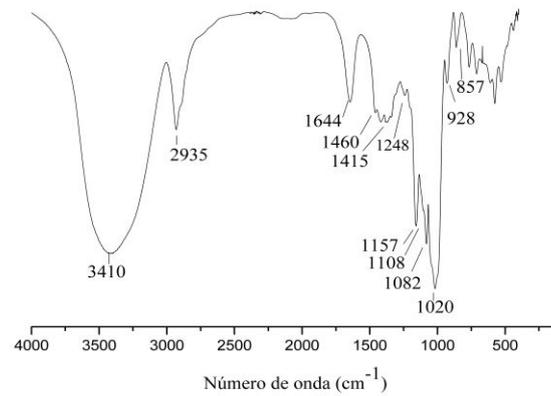
Para a caracterização e estudo cinético foram selecionadas as amostras que mais incorporaram o DS em cada grupo com diferentes concentrações de amido, sendo estas: A5R15t2 (amido 5%, reticulante 15% e tempo 2h), A10R30t2 (amido 10%, Reticulante 30% e tempo 2h) e A7,5R22,5t5 (4) (Amido 7,5%, reticulante 22,5% e tempo 5h).

### 3.3. Espectroscopia de infravermelho e densidade de reticulação

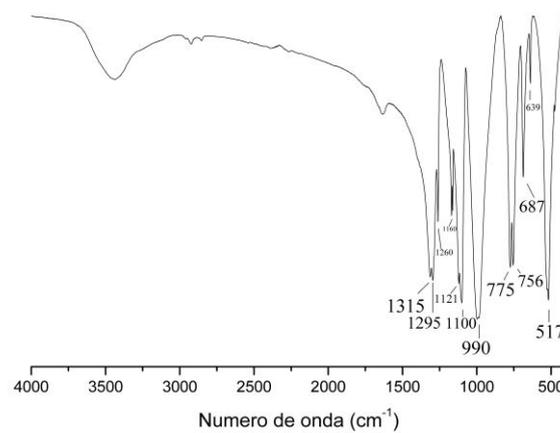
Na Figura 4 está apresentado o espectro de infravermelho do amido de mandioca. Verifica-se as bandas em 3200 a 3600  $\text{cm}^{-1}$ , referente à deformação axial de O-H, a banda, em 2935  $\text{cm}^{-1}$ , atribui-se ao estiramento C-H e em 1157  $\text{cm}^{-1}$  à ligação glicosídica  $\alpha$ -1,4 C-O-C.<sup>22,23</sup> As bandas em 1460, 1248, 857  $\text{cm}^{-1}$  estão relacionadas às vibrações do grupamento  $\text{CH}_2$ , e em 1644  $\text{cm}^{-1}$  pode ser atribuída à água ligada<sup>24,25</sup> ao amido. Bandas situadas em 1157, 1108, 1082 e 928  $\text{cm}^{-1}$  estão relacionadas ao alongamento C-O e C-C.<sup>24,26</sup>

Na Figura 5 observa-se o espectro de infravermelho do trimetafosfato de sódio puro. As bandas entre 517 a 687  $\text{cm}^{-1}$  são relacionadas ao estiramento vibracional das ligações, (O-P-O) e/ou (P=O); as bandas em 756 a 776  $\text{cm}^{-1}$ , são atribuídas ao estiramento simétrico (P-O-P); as bandas na região de 880 a 1022  $\text{cm}^{-1}$  relacionam-se ao estiramento vibracional assimétrico (P-O-P).<sup>22,27</sup> Após a reação de reticulação do amido espera-se a presença de bandas referentes as ligações O-P-O, como pode ser observado através da reação da reticulação para o amido representada na Figura 3.<sup>21</sup>

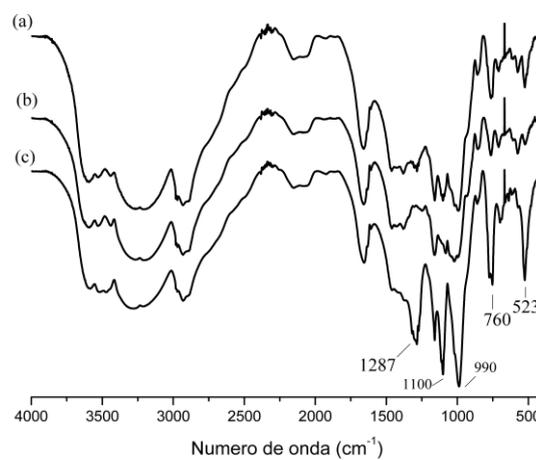
Os espectros de IV das amostras de amido reticulado com trimetafosfato de sódio estão apresentados na Figura 6.



**Figura 4.** Espectro de infravermelho para o amido puro



**Figura 5.** Espectro de infravermelho para o trimetafosfato de sódio puro



**Figura 6.** Espectro de IV das amostras de amido reticulado com TMFS: (a) A10R30t2; (b) A5R15t2; (c) A7,5R22,5t5

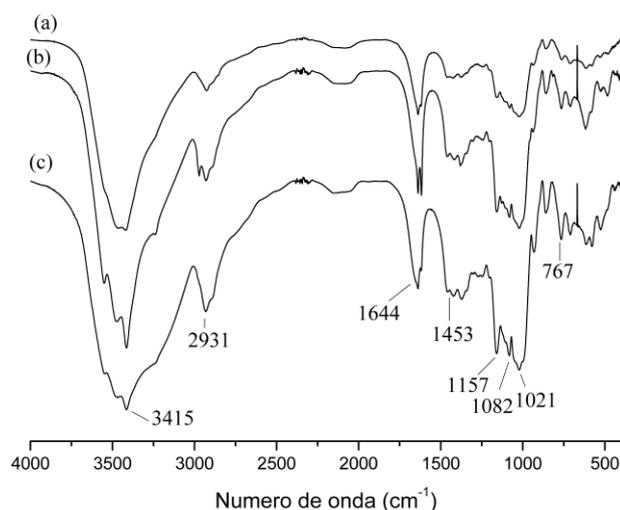
Observa-se uma modificação mais pronunciada na região relacionada às ligações OH, onde verifica-se desdobramentos, que indicam uma ampliação no número de modos de oscilação, atribuídos a presença de novas ligações.<sup>28</sup> Na reticulação, o TMFS liga-se ao amido por meio das hidroxilas deste último, e essas modificações na banda da hidroxila no espectro do amido reticulado, sugerem novas ligações.

Na Figura 6 (c), observa-se que as bandas referentes ao TMFS na amostra A7,5R22,5t5, estão presentes com intensidade maior em relação às amostras A5R15t2 verificadas na Figura 6 (b) e A10R30t2 Figura 6 (a), essas bandas ( $1100$ ,  $990$ ,  $760\text{ cm}^{-1}$ ), podem estar associadas às ligações P-O-P, do TMFS não ligado ou do sal  $\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7$ , que é um produto da reação de reticulação.<sup>21</sup> A amostra (A7,5R22,5t5) incorporou menos DS e também apresentou a menor reticulação (60%) de acordo com o teste NAM (Equação 5). As bandas anteriormente citadas ( $1100$ ,  $990$ ,  $760\text{ cm}^{-1}$ ) também estão presentes nas amostras A5R15t2 e A10R30t2, porém com intensidade menor em relação à amostra A7,5R22,5t5. A menor intensidade para as bandas citadas pode estar relacionada a um menor teor de grupos fosfato não ligados nessas amostras (A5R15t2 e A10R30t2),

indicando que a reticulação foi maior para essas amostras. Esse fato pôde ser verificado pelo teste do número relativo de azul de metileno, NAM, que para a amostra A5R15t2 foi 92 % e para a amostra A10R30t2 foi 73 %.

Estes resultados mostram que, apesar de uma reticulação elevada, causando as modificações estruturais, observadas no infravermelho, estas não são suficientes para causar uma maior incorporação de DS, sobre a superfície das micropartículas, sendo o fator determinante para este caso a quantidade de amido disponível.

Na Figura 7 está apresentado o espectro de infravermelho das amostras de amido reticulado contendo o diclofenaco de sódio A5R15t2DS (a), A7,5R22,5t5DS (b) e A10R30t2DS (c). As bandas em  $1453$  e  $767\text{ cm}^{-1}$  podem corresponder à deformação angular  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}$  no DS, respectivamente.<sup>29</sup> A região da hidroxila no amido ( $3200$  a  $3600\text{ cm}^{-1}$ ) está muito modificada. A região de absorção do NH do DS ( $3388 - 3255\text{ cm}^{-1}$ )<sup>29,30</sup> não é visualizada, pois está encoberta pela banda larga da hidroxila do amido. A amostra A5R15t2DS apresenta as bandas  $1157$ ,  $1082$  e  $1021\text{ cm}^{-1}$  com intensidade menor que as amostras A10R30t2DS e A7,5R22,5t5DS e também apresentou a maior incorporação de DS o que indica que essa amostra pode ter sido a mais modificada.



**Figura 7.** Espectro de IV das amostras de amido reticulado com TMFS e com incorporação do DS - (a) A5R15t2DS; (b) A7,5R22,5t5DS; (c) A10R30t2DS

### 3.4. Análise térmica

Os dados obtidos na termogravimetria (TG) e termogravimetria diferencial (DTG) estão apresentados na tabela 3. A perda de umidade, registrada com  $\Delta m_1$ , é observada para todas as amostras de 24 °C até 124 °C como descrito na literatura para matrizes de polissacarídeos.<sup>31,32,14</sup> As amostras reticuladas apresentaram menor perda de umidade comparadas ao amido puro, o que pode estar associado a menores números de grupos OH, uma vez que parte desses está substituída pelas ligações fosfato.

Observa-se que as amostras reticuladas apresentaram maior estabilidade térmica em relação ao amido puro, este comportamento

também foi descrito por Carbinatto *et al.*, (2012),<sup>5</sup> sendo este um indicativo que a reticulação neste estudo promoveu uma modificação efetiva na estrutura do amido. Para as amostras reticuladas com e sem incorporação de DS, o evento principal é observado entre 232 a 380 °C, que está relacionado à fusão e degradação do polímero. Para o amido de mandioca sem tratamento, a perda de massa foi 71 %, enquanto que para as amostras reticuladas sem e com a incorporação de DS a perda foi de 54,6 % e 60,6 % respectivamente. Com a incorporação do DS a estabilidade térmica das amostras diminuiu comparada às amostras reticuladas sem o DS, porém a perda de massa ainda é menor comparada ao amido puro.

**Tabela 3.** Tratamento térmico para o amido, amostras reticuladas e amostras reticuladas com DS incorporado, para as etapas de desidratação e decomposição.  $\Delta T_1$ , variação de temperatura para o processo de desidratação, correspondendo a perda de umidade,  $\Delta m_1$ .  $\Delta T_2$  intervalo do principal evento de perda de massa;  $\Delta m_{2m}$  massa correspondente ao processo.  $\Delta T_3$  temperaturas envolvidas na última etapa da decomposição, com uma perda de massa registrada como  $\Delta m_3$ .  $\Delta m_{Total}$  somatória das perdas de massa envolvidas no processo

Amostra	Desidratação			Decomposições			$\Delta m_{Total}$ (%)
	$\Delta T_1$ (°C) 24,0-124,0	$\Delta m_1$ (%)	$\Delta T_2$ (°C) 232-380	$\Delta m_2$ (%)	$\Delta T_3$ (°C) 843-1148	$\Delta m_3$ (%)	
Amido		11,4		71,0		10,0	92,4
A5R15t2 (DS Incorporado)		8,0		66,6		16,5	91,1
A5R15t2		9,2		53,6		12,3	75,1
A7,5R22,5t5 (DS Incorporado)		9,7		59,8		16,5	86,0
A7,5R22,5t5		7,4		54,1		15,1	76,6
A10R30t2 (DS Incorporado)		9,5		55,3		19,2	84,0
A10R30t2		8,4		55,3		16,4	80,1

### 3.5. Cinética de liberação e microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Nesta etapa de cinética de liberação avaliou-se a variação da concentração do fármaco no sistema de amido reticulado com incorporação do DS em função do tempo. Pôde ser observado que no tempo de 3 horas a liberação do DS tornou-se constante, permanecendo ainda 13,3; 15,9 e 6,6 % de DS nas amostras A5R15t2DS; A10R30t2DS e A7,5R22,5t5DS, respectivamente.

Realizou-se o teste de *Tukey* (Tabela 4) com 95 % de intervalo de confiança para analisar os tempos da cinética de liberação

do DS. A única diferença estatística significativa foi encontrada no tempo 0,15 horas entre as amostras A5R15t2DS e A7,5R22,5t5DS. Acredita-se que essa diferença apenas no tempo 0,15 horas, e apenas entre essas duas amostras, se deva a diferença em massa de DS incorporado, que é maior entre elas, e também ao salto de liberação que é observada no início do tempo estudado, onde a liberação é mais rápida, estabilizando logo em seguida.

Os resultados obtidos para os modelos cinéticos de primeira-ordem, segunda-ordem, Peppas e Higuchi são observados na Tabela 5.

**Tabela 4.** Cinética de liberação

Tempo (h)	A5R15t2DS (g/L)	(Desvio padrão)	A7,5R22,5t5DS (g/L)	(Desvio padrão)	A10R30t2DS (g/L)	(Desvio padrão)
0,15	2,95E-04 <sup>b</sup>	1,74E-05	2,55E-04 <sup>a</sup>	0	2,75E-04 <sup>a,b</sup>	1,74E-05
0,20	3,05E-04 <sup>a</sup>	3,45E-05	2,75E-04 <sup>a</sup>	1,75E-05	2,75E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05
0,25	3,05E-04 <sup>a</sup>	3,45E-05	2,95E-04 <sup>a</sup>	4,62E-05	2,85E-04 <sup>a</sup>	0
0,30	3,05E-04 <sup>a</sup>	3,45E-05	3,05E-04 <sup>a</sup>	6,30E-05	2,95E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05
0,35	3,25E-04 <sup>a</sup>	4,62E-05	3,15E-04 <sup>a</sup>	5,24E-05	3,05E-04 <sup>a</sup>	3,49E-05
0,40	3,45E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05	3,15E-04 <sup>a</sup>	5,24E-05	3,15E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05
0,45	3,45E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05	3,15E-04 <sup>a</sup>	5,24E-05	3,15E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05
0,53	3,45E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05	3,25E-04 <sup>a</sup>	6,99E-05	3,15E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05
0,67	3,66E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05	3,45E-04 <sup>a</sup>	5,24E-05	3,25E-04 <sup>a</sup>	3,49E-05
0,83	3,66E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05	3,76E-04 <sup>a</sup>	8,01E-05	3,35E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05
1,00	4,06E-04 <sup>a</sup>	5,24E-05	3,76E-04 <sup>a</sup>	8,01E-05	3,35E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05
1,17	4,16E-04 <sup>a</sup>	6,30E-05	3,86E-04 <sup>a</sup>	7,60E-05	3,56E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05
1,33	4,16E-04 <sup>a</sup>	6,30E-05	4,06E-04 <sup>a</sup>	6,01E-05	3,56E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05
1,58	4,26E-04 <sup>a</sup>	4,62E-05	4,36E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05	3,66E-04 <sup>a</sup>	3,49E-05
1,91	4,36E-04 <sup>a</sup>	5,24E-05	4,46E-04 <sup>a</sup>	1,75E-05	3,96E-04 <sup>a</sup>	6,30E-05
2,42	4,36E-04 <sup>a</sup>	5,24E-05	4,67E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05	4,36E-04 <sup>a</sup>	3,03E-05
2,92	4,77E-04 <sup>a</sup>	3,49E-05	4,77E-04 <sup>a</sup>	1,75E-05	4,57E-04 <sup>a</sup>	1,74E-05

Médias seguidas de letras diferentes na mesma linha diferem estatisticamente entre si, pelo teste de *Tukey* ( $p < 0,05$ ).

**Tabela 5.** Modelos de liberação do DS da matriz de amido de mandioca reticulado com TMFS para as amostras A5R15t2DS, A10R30t2DS e A7,5R22,5t5DS

Modelos de liberação	Amostras		
	A5R15t2	A7,5R22,5t5	A10R30t2
Primeira ordem	$R^2 = 0,97$	$R^2 = 0,99$	$R^2 = 0,96$
	$k = 0,4861 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	$k = 0,775 \text{ (h}^{-1}\text{)}$	$k = 0,3991 \text{ (h}^{-1}\text{)}$
	$y = -0,4861x - 8,2855$	$y = -0,775x - 8,2356$	$y = -0,399x - 8,1851$
Segunda Ordem	$R^2 = 0,97$	$R^2 = 0,92$	$R^2 = 0,92$
	$k = 3811,8 \text{ (L.h}^{-1}\text{.g}^{-1}\text{)}$	$k = 9925,6 \text{ (L.h}^{-1}\text{.g}^{-1}\text{)}$	$k = 2741,3 \text{ (L.h}^{-1}\text{.g}^{-1}\text{)}$
	$y = 3811,8x + 3191,2$	$y = 9925,6x + 451,26$	$y = 2741,3x + 2985,3$
Peppas	$R^2 = 0,91$	$R^2 = 0,99$	$R^2 = 0,95$
	$k: 7,0 \times 10^{-4}$	$k = 8,2 \times 10^{-4}$	$k = 6,4 \times 10^{-4}$
	$n = 0,14$	$n = 0,26$	$n = 0,12$
	$y = 0,1438x - 7,261$	$y = 0,2555x - 7,1052$	$y = 0,1198x - 7,3603$
	$R^2 = 0,97$	$R^2 = 0,98$	$R^2 = 0,97$
Higuchi	$k = 3 \times 10^{-4}$	$k = 3 \times 10^{-4}$	$k = 2 \times 10^{-4}$
	$y = 0,0003x + 0,0004$	$y = 0,0003x + 0,0004$	$y = 0,0002x + 0,0004$

Para descrever o perfil de liberação dos fármacos vários modelos matemáticos já foram utilizados, pelo fato da liberação ser controlada por diversos fatores, como difusão, erosão de polímero e osmose,<sup>33</sup> que pode ocorrer entre a passagem ou difusão da espécie química e a matriz reticulada. Nesse estudo os modelos que melhor representam a cinética de liberação foram o de primeira ordem, Higuchi e Peppas, como pode ser visualizado na Tabela 5. No entanto, os modelos de primeira e segunda ordem, que representam uma regressão linear simples, podem ser insuficientes para descrever a cinética de liberação do DS no amido de mandioca reticulado com TMFS. Para os modelos matemáticos de primeira e segunda

ordem a constante k representa a constante cinética, neste caso, da liberação do fármaco. Observa-se que os valores de k foram maiores para A5R15t2 e A7,5R22,5t5 em relação aos valores de k para A10R30t2. Nesse estudo a amostra A7,5R22,5t5 foi a que apresentou a menor densidade de reticulação, ou seja há menos modificação na cadeia associada a inserção do grupo fosfato, o que pode estar associado à maior velocidade de liberação, uma vez que a molécula de DS tem a presença do grupo NH, que permite que a mesma atue com acceptor e receptor de elétrons, e tem pKa 4,0,<sup>34</sup> ou seja, no pH que foi realizado o estudo está predominante em sua forma ionizada.

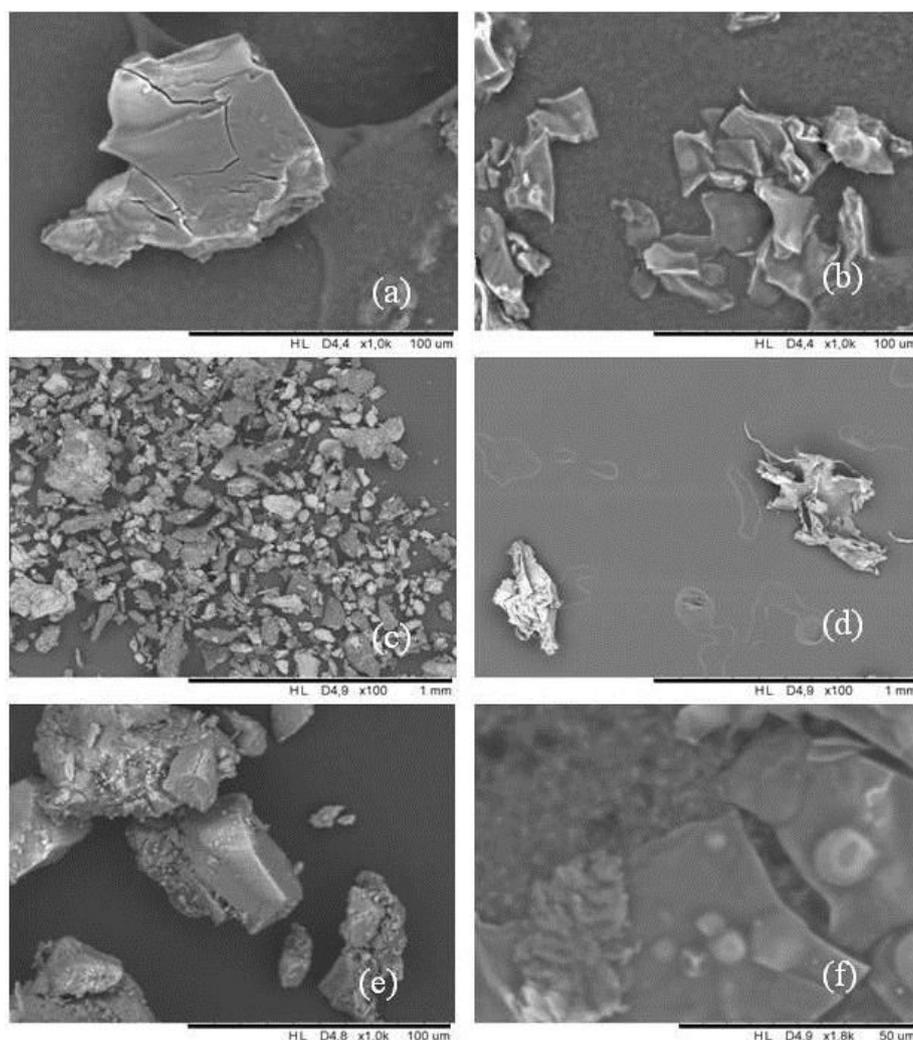
No modelo de Peppas,  $k$  é uma constante que irá incorporar características geométricas e estruturais do mecanismo,<sup>19</sup> os seus valores estão de acordo com os valores obtidos para os modelos de primeira e segunda ordem. A constante  $k$ , no modelo de Peppas foi maior para A5R15t2 e A7,5R22,5t5 e um menor valor de  $k$  foi encontrado para A10R30t2.

No modelo de Higuchi  $k_H$  representa uma constante que reflete as características da formulação, também conhecida como constante de dissolução de Higuchi, onde a liberação do fármaco é descrita como um processo de difusão baseado nas leis de Fick.<sup>35</sup> Os valores de  $k_H$  foram iguais para A5R15t2 e A7,5R22,5t5 e maiores em relação ao  $k_H$  para A10R30t2. A primeira lei de Fick da difusão, sugere que o fluxo de partículas é proporcional ao gradiente de concentração, e este é proporcional a velocidade de migração das partículas<sup>36</sup> sugerindo que para este modelo a velocidade de migração das partículas foi igual para A5R15t2 e A7,5R22,5t5 e menor para A10R30t2.

Neste trabalho os valores de  $n$ , que representam o expoente difusional característico do mecanismo de liberação da espécie química estudada, (Tabela 5, modelo de Peppas) para as amostras A5R15t2DS, A10R30t2DS e A7,5R22,5t5DS estão compreendidos entre os valores 0,12 e 0,26 diferindo dos valores indicados na literatura. Essa variação pode ser atribuída aos diferentes tamanhos de partículas obtidos na confecção da matriz de amido de mandioca

reticulada com TMFS. Na literatura há relatos de estudos demonstrando que o tamanho e a distribuição de tamanho, podem afetar os parâmetros cinéticos. No trabalho de Rigter e Peppas (1987)<sup>18</sup> foram avaliadas partículas monodispersas com 100  $\mu\text{m}$  e partículas heterodispersas com tamanhos de 20, 100 e 500  $\mu\text{m}$ . Estes autores obtiveram  $n = 0,43$  para partículas monodispersas e  $n = 0,30$  para partículas heterodispersas. Para estes autores, em partículas com diferentes tamanhos, os valores de  $n$  não podem ser limitados, pois o mesmo pode variar com a forma e a amplitude de distribuição de tamanho da partícula. Comparando-se estes valores de  $n$ , da literatura citada, com os obtidos neste trabalho, pode-se observar que trata-se de partículas heterodispersas. Esta observação foi confirmada pela Microscopia eletrônica de varredura (Figura 8), onde se observa forma e tamanho variados. Este fato pode levar a um mecanismo de difusão do DS na matriz mais complexo.

Papadopoulo 2006<sup>37</sup> considera outro fator, a dissolução do DS, que pode levar a uma difusão mais complexa para partículas heterodispersas, como pode ser observado na Figura 8. As amostras que possuem DS incorporado (Figuras 8 b, 8 d e 8 f) apresentam alguns pontos brancos que devem ser o DS não solubilizado na matriz de amido de mandioca, a incorporação do DS não altera a forma ou o tamanho das partículas.



**Figura 8.** Microscopia eletrônica de varredura para as amostras: (a) A5R15t2; (b) A5R15t2DS; (c) A7,5R22,5t5; (d) A7,5R22,5t5DS; (e) A10R30t2; (f) A10R30t2DS

#### 4. Conclusão

O amido de mandioca pode ser quimicamente modificado. Algumas de suas hidroxilas podem sofrer modificações químicas com o trimetafosfato de sódio, como observado pela presença de grupos fosfato na análise de FTIR e densidade de reticulação. Esta nova matriz com características hidrofílicas pode incorporar o diclofenaco de sódio. A presença do DS nas amostras foi verificada nas análises FTIR, análise térmica e cinética de liberação. A análise térmica evidencia ainda que, as amostras reticuladas e reticuladas contendo

DS apresentaram resistência térmica superior ao amido nativo.

O delineamento experimental mostra que o único fator que influenciou significativamente e positivamente a resposta incorporação do DS a um nível de confiança de 90 % foi a concentração de amido, não tendo influência sobre a resposta os fatores: tempo, concentração do reticulante e também a interação entre eles, nas condições deste estudo.

As amostras que incorporaram a maior concentração de DS foram A5R15t2, A7,5R22,5t5 e A10R30t2. A amostra A5R15t2 apresentou o maior número de grupamentos fosfato ligado (92 %) e incorporação de DS

13,55  $\mu\text{g}$ , seguida por A10R30t2 (73 %), DS = 13,43  $\mu\text{g}$  e A7,5R22,5t5 (60 %), DS = 12,64  $\mu\text{g}$ . Os modelos matemáticos que melhor representaram a cinética de liberação do diclofenaco de sódio foram: primeira ordem, Peppas e Higuchi. Com a análise do modelo de Peppas conclui-se que o mecanismo de difusão do DS nesta matriz de amido reticulada com TMFS parece ser particularmente complexo.

O estudo desta nova matriz de amido modificado aliado a quimiometria pode colaborar com a área de farmacologia, ampliando o conhecimento da liberação controlada de drogas em sistemas de matrizes hidrofílicas.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a UTFPR por permitir a condução dessa pesquisa, e a CAPES pela bolsa de mestrado oferecida.

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> Villanova, J. C. O.; Oréface, R. L.; Cunha, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros *Polímeros*. **2010**, *20*, 51. [CrossRef]
- <sup>2</sup> Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); *Farmacopéia Brasileira*. Brasília. Vol. 1, **2010**. [Link]
- <sup>3</sup> Mansour, H. M.; Sohn, M.; Al-ghananeem, A.; Deluca, P. P. Materials for Pharmaceutical Dosage Forms: Molecular Pharmaceutics and Controlled Release Drug Delivery Aspects *International Journal of Molecular Sciences* **2010**, *11*, 3298. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>4</sup> Onofre, F.; Wang, Y.; Mauromoustakos, A. Effects of structure and modification on sustained release properties of starches. *Carbohydrate Polymers* **2009**, *76*, 541. [CrossRef]
- <sup>5</sup> Carbinatto, F. M.; Castro, A. D. de.; Cury, B. S. F.; Magalhães, A.; Evangelista, R. C. Physical properties of pectin–high amylose starch mixtures cross-linked with sodium trimetaphosphate. *International Journal of Pharmaceutics* **2012**, *423*, 281. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>6</sup> Angellier, H.; Choisnard, L.; Molina-boisseau, S.; Ozil, P.; Dufresne, A. Optimization of the Preparation of Aqueous Suspensions of Waxy Maize Starch Nanocrystals Using a Response Surface Methodology. *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 1545. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>7</sup> Freers, S. O. *35 - Starch-Based Delivery Systems*. William Andrew Publishing: Norwich, NY. 2005. [CrossRef]
- <sup>8</sup> Rioux, B.; Ispas-Szabo, P.; Aït-Kadi, A.; Mateescu, M.; Juhász, J. Structure–properties relationship in cross-linked high amylose starch cast films. *Carbohydrate Polymers* **2002**, *50*, 371. [CrossRef]
- <sup>9</sup> Kim, M.; Lee, S. Characteristics of crosslinked potato starch and starch-filled linear low-density polyethylene films. *Carbohydrate Polymers* **2002**, *50*, 331. [CrossRef]
- <sup>10</sup> Fang, Y.; Wang, L.; Li, D.; Li, B.; Bhandari, B.; Chen, X. D.; Mao, Z. Preparation of crosslinked starch microspheres and their drug loading and releasing properties. *Carbohydrate Polymers* **2008**, *74*, 379. [CrossRef]
- <sup>11</sup> Woo, K.; Seib, P. A. Cross-linking of wheat starch and hydroxypropylated wheat starch in alkaline slurry with sodium trimetaphosphate. *Carbohydrate Polymers* **1997**, *33*, 263. [CrossRef]
- <sup>12</sup> Li, B.; Wang, L.; Li, D.; Chiu, Y. L.; Zhang, Z.; Shi, J.; Chen, X. D.; Mao, Z. Physical properties and loading capacity of starch-based microparticles crosslinked with trisodium trimetaphosphate. *Journal of Food Engineering* **2009**, *92*, 255. [CrossRef]
- <sup>13</sup> Souza, A. M.; Poppi, R. J. Experimento didático de quimiometria para análise exploratória de óleos vegetais comestíveis por espectroscopia no infravermelho médio e análise de componentes principais: um tutorial, parte I. *Química Nova* **2012**, *35*, 223. [CrossRef]
- <sup>14</sup> Soares, G. A.; Castro, A. D.; Cury, B. S. F.; Evangelista, R. C. Blends of cross-linked high amylose starch/pectin loaded with

- diclofenac. *Carbohydrate Polymers* **2013**, *91*, 135. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>15</sup> Bandeira, E.; Marques, P. T.; Resumos do XXXVII Congresso Brasileiro de Sistemas Particulados - ENEMP 2015 [=Blucher Engineering Proceedings]. São Paulo: Blucher, 2015. [Link]
- <sup>16</sup> Rolland-Sabaté, A.; Sánchez, T.; Buléon, A.; Colonna, P.; Jaillais, B.; Ceballos, H.; Dufour, D. Structural characterization of novel cassava starches with low and high-amylose contents in comparison with other commercial sources. *Food Hydrocolloids* **2012**, *27*, 161. [CrossRef]
- <sup>17</sup> Oliveira, A. P.; Faria, R. B. Ordens não inteiras em cinética química. *Química Nova* **2010**, *33*, 1412. [CrossRef]
- <sup>18</sup> Ritger, P. L.; Peppas, N. A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release* **1987**, *5*, 23. [CrossRef]
- <sup>19</sup> Lopes, C. M.; Lobo, J. M. S.; Costa, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofilicos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2005**, *41*, 143. [CrossRef]
- <sup>20</sup> Gliko-kabir, I.; Yagen, B.; Penhasi, A.; Rubinstein, A. Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery: I. Preparation and physicochemical characterization. *Journal of Controlled Release* **2000**, *63*, 121. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>21</sup> Rosenthal, Feiga, R. Tiomno; Espindola, Anna Maria, C.; *Instituto Nacional de Tecnologia.*, 1982, 30. 11.
- <sup>22</sup> Silverstein, R. M.; Webster, F. X.; Kiemle, D. J.; *Identificação espectrofotométrica de compostos orgânicos*, 7a. ed., LTC: Rio de Janeiro, 2006.
- <sup>23</sup> Miranda, V. R.; Carvalho, A. J. F. Blendas compatíveis de amido termoplástico e polietileno de baixa densidade compatibilizadas com ácido cítrico. *Polímeros* **2011**, *21*, 353. [CrossRef]
- <sup>24</sup> Pavlovic, S.; Brandao, P. R. G. Adsorption of starch, amylose, amylopectin and glucose monomer and their effect on the flotation of hematite and quartz. *Minerals Engineering* **2003**, *16*, 1117. [CrossRef]
- <sup>25</sup> Muscat, D.; Tobin, M. J.; Guo, Q.; Adhikari, B. Understanding the distribution of natural wax in starch-wax films using synchrotron-based FTIR (S-FTIR). *Carbohydrate Polymers* **2014**, *102*, 125. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>26</sup> Bartz, J.; Madruga, K. M.; Klein, B.; Pinto, V. Z.; Dias, A. R. G. Propriedades de pasta de amidos de arroz nativo e acetilados. *Brazilian Journal of Food Technology* **2012**, *15*, 78. [CrossRef]
- <sup>27</sup> Moustafa, Y. M.; El-Egili, K. Infrared spectra of sodium phosphate glasses. *Journal of Non-Crystalline Solids* **1998**, *240*, 144. [CrossRef]
- <sup>28</sup> García, N. L.; Ribba, L.; Dufresne, A.; Aranguren, M. I.; Goyanes, S. Physico-Mechanical Properties of Biodegradable Starch Nanocomposites. *Macromolecular Materials Engineering* **2009**, *294*, 169. [CrossRef]
- <sup>29</sup> Bratu, I.; Astilean, S.; Ionescu, C.; Indrea, E.; Huvenne, J. P.; Legrand, P. FT-IR and X-ray spectroscopic investigations of Na-diclofenac-cyclodextrins interactions. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **1998**, *54*, 191. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>30</sup> Bartolomei, M.; Bertocchi, P.; Antoniella, E.; Rodomonte, A. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium: comparison with anhydrous form. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2006**, *40*, 1105. [CrossRef] [PubMed]
- <sup>31</sup> Lerdkanchanaporn, S. A thermal analysis study of ibuprofen and starch mixtures using simultaneous TG-DTA. *Thermochimica Acta* **1999**, *340*, 131. [CrossRef]
- <sup>32</sup> Beninca, C.; Colman, T. A. D.; Lacerda, L. G.; Filho, M. A. S. C.; Bannach, G.; Schnitzler, E. The thermal, rheological and structural properties of cassava starch granules modified with hydrochloric acid at different temperatures. *Thermochimica Acta* **2013**, *552*, 65. [CrossRef]
- <sup>33</sup> Su, S.; Chou, C.; Kung, C.; Huang, J. In vitro and in vivo comparison of two diclofenac sodium sustained release oral formulations.

*International Journal of Pharmaceutics* **2003**, 260, 39. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

<sup>34</sup> Zilnik, I. F.; Jazbinsek, A.; Hvala, A.; Vrečer, F.; Klamt, A. Solubility of sodium diclofenac in different solvents. *Fluid Phase Equilibria* **2007**, 261, 140. [[CrossRef](#)]

<sup>35</sup> Manadas, R.; Pina, M. E.; Veiga, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* **2002**, 38, 375. [[CrossRef](#)]

<sup>36</sup> Atkins, P.; Jones, L.; *Princípios de Química. Questionando a vida moderna e o meio ambiente*, 5a. ed., Bookman: Porto Alegre, 2012.

<sup>37</sup> Papadopoulou, V.; Kosmidis, K.; Vlachou, M.; Machras, P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. *International Journal of Pharmaceutics* **2006**, 309, 44. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]