



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

ALINE AMORIM FEITOSA

**ESTUDO DE MATRIZES POLIMÉRICAS CONTENDO ÁCIDO GÁLICO PARA APLICAÇÃO
FARMACÊUTICA**

BRASÍLIA, 2023



ALINE AMORIM FEITOSA

ESTUDO DE MATRIZES POLIMÉRICAS CONTENDO ÁCIDO GÁLICO PARA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico na Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia.

Orientador: Dr. Mac-Kedson Medeiros Salviano Santos

Co-orientador: Dr. Marcelo Henrique Souza

BRASÍLIA, 2023



FICHA CATALOGRÁFICA

AF311e Amorim Feitosa, Aline
ESTUDO DE MATRIZES POLIMÉRICAS CONTENDO ÁCIDO GÁLICO PARA
APLICAÇÃO FARMACÊUTICA / Aline Amorim Feitosa; orientador
Mac-Kedson Medeiros Salviano Santo; co-orientador Marcelo
Henrique Souza. -- Brasília, 2023.
49 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2023.

1. ácido gálico. 2. PVA/PVP. 3. siloxano-poliéter. 4.
Poli(Etileno Óxido), PPO - Poli(Propileno Óxido). I.
Medeiros Salviano Santo, Mac-Kedson, orient. II. Henrique
Souza, Marcelo, co-orient. III. Título.



ALINE AMORIM FEITOSA

ESTUDO DE MATRIZES POLIMÉRICAS CONTENDO ÁCIDO GÁLICO PARA APLICAÇÃO FARMACÊUTICA

BANCA EXAMINADORA

Orientador:

Dr. Mac-Kedson Medeiros Salviano Santos
Centro Universitário Euro-Americano – Unieuro
Pesquisador Associado PPGNANO – Universidade de
Brasília - UnB

Co-orientador: Dr. Marcelo Henrique Souza
Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília – UnB

Dr. Atailson Oliveira da Silva
Pesquisador Associado PPGCTS-UnB - Faculdade de
Ceilândia – Universidade de Brasília – UnB

Dr. Breno Noronha Matos
Pesquisador Centro Universitário
Euro-Americano – Unieuro

BRASÍLIA, 2023



AGRADECIMENTOS

Quero iniciar agradecendo toda a minha família, que sempre se fez presente na minha caminhada. Especialmente aos meus pais e irmãos, por todo amor, compreensão, cuidado e carinho, nada disso seria possível sem vocês. Tenho sorte de possuir uma rede de apoio tão incrível e unicamente cômica.

Aos meus amigos, pois vocês me mostraram como ter pessoas especiais faz tudo ser mais leve. Especialmente minhas companheiras de curso, Isabela Nicole e Isabela Borges, que sempre estiveram comigo em todos os desafios da graduação. Também gostaria de agradecer minha amiga Amanda Almeida por todos esses anos de lealdade.

Sou grata pelo meu orientador, Mac-kedson Medeiros, que sempre demonstrou disponibilidade em dividir seus conhecimentos com muita paciência e zelo. Iniciei esta jornada admirando-o como profissional e a termino também o admirando como pessoa. Da mesma forma, sou grata ao professor Marcelo Henrique pela oportunidade e confiança. Também sou grata a todos os colaboradores do Complexo de Nanotecnologia da Faculdade de Ceilândia.

Por fim, agradeço à Universidade de Brasília por ter me aberto um mundo de novas possibilidades que me fizeram evoluir e aprender em aspectos que vão muito além do conhecimento teórico.



RESUMO

A efetividade da cicatrização de feridas é influenciada pelo equilíbrio nas quantidades de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs). Dessa forma, substâncias antioxidantes podem ser empregadas para auxiliar neste processo. O Ácido Gálico é um composto fenólico que possui atividade antioxidante relatada, no entanto, algumas de suas características dificultam seu uso em aplicações farmacêuticas. Assim, este estudo buscou realizar a síntese uma matriz híbrida polimérica contendo o Ácido Gálico, visando avaliar seu comportamento nesta. A base dos polímeros formados por PVA/PVP foi feita com variações utilizando o Ácido Cítrico ou o Persulfato de Potássio como agente reticulante. Já os materiais poliméricos híbridos de siloxano-poliéter foram sintetizados por uma rota típica sol-gel. A combinação desses polímeros com o ácido gálico foi investigada por meio de seis formulações principais (F1 - F6), que foram estudadas quanto sua cristalinidade (difração de raios X), estrutura (espectroscopia FTIR), inchaço (teste de intumescimento), liberação (espectroscopia de absorção UV-vis) e atividade antioxidante. As amostras revelaram padrões estruturais que indicaram presença majoritária da reticulação dos grupos de siloxano, o grau de intumescimento relacionado com a estabilidade estrutural foi melhor para as amostras que continham a combinação dos polímeros PVA/PVP e siloxano-poliéter. A atividade antioxidante foi mantida para o Ácido Gálico incorporado e sua liberação foi relacionada com modelo não Fickiano, anômalo, com difusão, intumescimento e erosão associados. Apesar do êxito na construção das matrizes, ainda serão necessários mais testes para que de fato possam ser empregadas em aplicações farmacêuticas.

Palavras-chave: ácido gálico, PVA/PVP, siloxano-poliéter, Poli(Etileno Óxido), PPO - Poli(Propileno Óxido)

ABSTRACT

The effectiveness of wound healing is influenced by the balance in the amounts of Reactive Oxygen Species (ROS). Therefore, antioxidant substances can be used to assist in this process. Gallic Acid is a phenolic compound that has related antioxidant activity, however, some of its characteristics make its use in pharmaceutical applications difficult. Thus, this study sought to carry out the synthesis of a hybrid polymeric matrix containing Gallic Acid, normally evaluating its behavior in this. The base polymers formed by PVA/PVP were made with variations using Citric Acid or Potassium Persulfate as a crosslinking agent. The siloxane-polyether hybrid polymeric materials were synthesized by a typical sol-gel route. The combination of these polymers with gallic acid was investigated using six main formulations (F1 - F6), which were studied for their crystallinity (X-ray diffraction), structure (FTIR spectroscopy), eruption (swelling test), release (UV-vis absorption spectroscopy) and antioxidant activity. The samples revealed structural patterns that indicated the majority presence of cross-linking of the siloxane groups, the degree of swelling related to the structural structure was better for the samples that contained the combination of PVA/PVP and siloxane-polyether polymers. The antioxidant activity was maintained for the incorporated Gallic Acid and its release was related to a non-Fickian, anomalous model, with associated diffusion, swelling and erosion. Despite the success in the construction of the matrices, more tests will still be needed before they can actually be used in pharmaceutical applications.

Keywords: gallic acid, PVA/PVP, siloxane-polyether, Poly(Ethylene Oxide), PPO - Poly(Propylene Oxide)



LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Diagrama anatômico do tecido tegumentar	14
Figura 2 - Fórmula estrutural da molécula do ácido gálico	16
Figura 3 - Mecanismos antioxidantes do Ácido Gálico	16
Figura 4 - Tipos de liberação de fármacos em sistemas poliméricos	19
Figura 5 - Tipos de reticulação polimérica	21
Figura 6 - Fórmula estrutural do PVA	22
Figura 7- Fórmula estrutural do PVP	22
Figura 8 - Estrutura da associação PVA/PVP	23
Figura 9 - Mecanismo proposto para reticulação PVA/PVP com Persulfato de Potássio	24
Figura 10 - Estrutura obtida a partir da reticulação empregando Persulfato de Potássio	24
Figura 11 - Estrutura dos híbridos siloxano-poliéter	25
Figura 12 - Mecanismo para produção de híbridos siloxano-poliéter	25
Figura 13 - Mecanismo para produção de híbridos siloxano-poliéter	28
Figura 14 Síntese de PVA/PVP empregando o Ácido Cítrico como agente reticulante	29
Figura 15 - Síntese PVA/PVP empregando o Persulfato de Potássio como agente reticulador	30
Figura 16 - Imagens das amostras produzidas de acordo com o quadro 3 apresentado no item 5.1.3	33
Figura 17 - Espectro infravermelho do ácido gálico	34
Figura 18 - Espectro infravermelho das amostras F7, F8, F9 E F10 comparada ao PVA e PVP puros.	34
Figura 19 – Espectros FTIR para as amostras F1, F2, F3, F4, F5 e F6	Erro!
Indicador não definido.	
Figura 20 - Difratoograma das amostras (a) F1 e F2; (b) F3 e F4 e (c) F5 e F6.....	37
Figura 21- Curvas dos resultados do grau de intumescimento entre as amostras ...	38
Figura 22 - Fotografias das matrizes após o ensaio de intumescimento	38
Figura 23 - Curva de calibração da liberação do Ácido Gálico	39
Figura 24 - Curvas de liberação do ácido gálico das matrizes contendo PVA/PVP	



com diferentes agentes reticulantes	40
Figura 25 - Perfil de liberação para amostra F2 com ajuste da curva realizado por DDSolver. In-set curva de liberação em escala bi-logarítmica com ajuste linear e seu respectivo valor de n	41
Figura 26 - Perfil de liberação para amostra F4 com ajuste da curva realizado por DDSolver. In-set curva de liberação em escala bi-logarítmica com ajuste linear e seu respectivo valor de n	41
Figura 27 - Perfil de liberação para amostra F6 com ajuste da curva realizado por DDSolver. In-set curva de liberação em escala bi-logarítmica com ajuste linear e seu respectivo valor de n	42
Figura 28 - Redução dos radicais de DPPH nas amostras.....	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 Aplicações de diferentes tecnologias farmacêuticas contendo ácido gálico	17
Quadro 2 - Valores do índice de liberação e seus correspondentes mecanismos de liberação	20
Quadro 3 - Descrição das formulações produzidas durante o estudo	31



LISTA DE ABREVIações

DRX - Difração de raios X

DPPH - 2,2-difenil-1-picrilhidrazil

FTIR - Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier

EROs - Espécies Reativas de Oxigênio

g - Grama.

Isotreos - 3-Isocianatotrietoxisilano

mg - Miligrama.

ml - Mililitro.

(n) – Índice de liberação

nm - Nanômetros.

mg - Micrograma.

PEO - Poli(Etileno Óxido)

PPO - Poli(Propileno Óxido)

PVA - Poli (álcool vinílico).

PVP - Poli (vinilpirrolidona).

SP - Siloxano- Poliéter

UV-Vis - Ultravioleta Visível

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2. Revisão bibliográfica	13
2.1 Pele	13
2.1.1 Lesões da pele e espécies reativas	14
2.2 Ácido gálico	15
2.3 Liberação modificada de medicamentos	17
2.4 Sistemas poliméricos de liberação dérmica e transdérmica.....	18
2.5 Bandagem líquida	26
3. Objetivos	26
3.1 Objetivo geral	26
3.2.1 Objetivos específicos	26
4. Justificativa.....	27
5. Metodologia.....	27
5.1 Produção da matriz polimérica	27
5.1.3 Produção das formulações.....	30
5.1.4 Caracterização das formulações produzidas.....	31
6. Resultados	33
7. Conclusão e considerações finais	44
8. Bibliografia	45



1. Introdução

As feridas são lesões que ocorrem quando as camadas da pele são rompidas resultando em mudanças tanto na função quanto na estrutura. O equilíbrio das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) desempenha um papel importante no controle dessas feridas. Baixos níveis de EROs são benéficos, pois ajudam a proteger o tecido e promovem a cicatrização. Por outro lado, altos níveis de EROs estão associados a danos celulares. Nesse sentido, o uso de antioxidantes surge como uma opção promissora para o tratamento dessa condição (Comino-Sanz *et al.*, 2021).

O Ácido Gálico é um exemplo de antioxidante encontrado em nozes e folhas de chá, com capacidade de reduzir o estresse oxidativo e ativar enzimas antioxidantes, além de inibir enzimas produtoras de EROs (HASSANI *et al.*, 2020). Sua utilização abrange tratamento de tumores, infecções microbianas, doenças cardiovasculares e prevenção de doenças. No entanto, apresenta desafios relacionados à absorção, biodisponibilidade e eliminação, que podem ser superados com ferramentas tecnológicas para aprimorar esses aspectos (Hassani *et al.*, 2020; Martins *et al.*, 2020).

Como abordagem para enfrentar desafios semelhantes, as companhias farmacêuticas têm empregado mecanismos que proporcionam alterações nas formas de liberação dos fármacos. Assim, a liberação passa a ser designada como modificada, em que diferentemente da liberação convencional (imediate), os produtos podem, por exemplo, ser liberados de forma retardada ou prolongada (Loyd *et al.*, 2013).

À exemplo de tecnologias que permitem tais alterações, podemos citar os polímeros sintéticos empregados em filmes adesivos, que permitem a difusão dos princípios ativos pela pele de forma modificada. Sistemas a base de PEO poli (óxido de etileno) e PPO poli (óxido de propileno) possuem esse tipo de atividade e apresentam como vantagem baixa toxicidade a alta bioadesão (Oshiro *et al.*, 2015). Ademais, são usualmente transparentes, permitindo a visualização do processo de cicatrização (Mendes *et al.*, 2021).

Outro tipo vantajoso de sistema empregado pela indústria são as misturas



poliméricas entre polímeros como o PVA poli (álcool vinílico) e o PVP poli (N-vinil-2-pirrolidona), que quando combinados, formam uma matriz inerte que se incha em contato com a água, abrigando fármacos sem alterar suas propriedades. Por exemplo, elas são amplamente empregadas em revestimentos para queimaduras (Oliveira *et al.*, 2007).

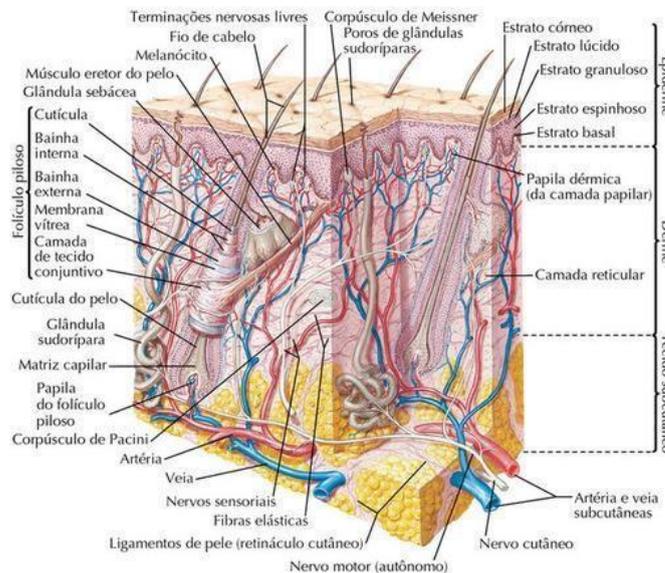
2. Revisão Bibliográfica

2.1 Pele

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano e em virtude de atuar em diversas funções fisiológicas, exerce grande importância na manutenção da vida. Nesse sentido, age como barreira de proteção, primeira linha de defesa imune, metabolizadora de vitaminas e ainda, sob a comunicação, via receptores que proporcionam o sentido de tato. Possui três camadas: epiderme, derme e tecido subcutâneo, que em conjunto aos seus anexos (glândulas, pelos, mamas e unha), formam o tecido tegumentar, como observa-se no diagrama presente na Figura 1 (Anderson, 2014).

A epiderme, camada mais externa da pele, é composta de células como melanócitos (produtores de melanina), células de Langerhans (apresentadoras de antígenos), células de Merkel (mecanorreceptores) e queratinócitos: células epiteliais numerosas, produtoras de queratina, que se organizam em cinco estratos, sendo eles, basal, espinhoso, granuloso, lúcido e córneo. Por sua vez, a derme é formada de tecido conjuntivo, contém vasta irrigação sanguínea, células de defesa (macrófagos e leucócitos) e terminações nervosas. Já a tela subcutânea é constituída de tecido conjuntivo frouxo e tecido adiposo, promovendo isolamento térmico (Gamba *et al.*, 2016).

Figura 1- Diagrama anatômico do tecido tegumentar



Fonte: Anderson, 2014.

2.1.1 Lesões da pele e Espécies Reativas de Oxigênio

As lesões ou feridas da pele são definidas como rupturas, provenientes de diversas origens, do tecido tegumentar a nível fisiológico e estrutural. São classificadas em superficiais, quando atingem apenas a camada mais externa da pele, ou graves, quando sua profundidade leva a danos que afetam vasos sanguíneos calibrosos, tendões, nervos, músculos, ossos ou ligamentos (Gamba *et al.*, 2016).

A partir da instauração de uma ferida inicia-se no corpo o processo de cicatrização, constituído das fases da inflamação, neoformação tecidual, formação e remodelação da matriz. Tal mecanismo é complexo, ordenado e dinâmico (Anderson, 2014). Diversos fatores influenciam esse processo, sendo a idade, condições nutricionais, hábitos como tabagismo e doenças como o diabetes mellitus, relevantes (Gamba *et al.*, 2016). Nesse sentido, a redução da perfusão e oxigenação da pele, presença de corpos estranhos nas lesões, utilização de medicamentos imunossupressores, acúmulo de sangue, infecção e hiperatividade no local são circunstâncias que levam ao declínio da cicatrização (Gamba *et al.*, 2016).

Por outro lado, algumas substâncias podem apresentar uma atividade dupla na



cicatrização, promovendo, a depender das circunstâncias, o seu aumento ou sua diminuição. É o caso das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), que são pequenas moléculas instáveis com elétrons não pareados, produzidas a partir da metabolização do oxigênio (O_2) principalmente nas mitocôndrias. Dentre elas, podemos citar o peróxido (O_2^{2-}), o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Comino-Sanz *et al.*, 2021).

Durante a fase inflamatória na etapa de cicatrização, as Espécies Reativas de Oxigênio são sintetizadas pelos macrófagos e neutrófilos, células de defesa. Nesse contexto, elas auxiliam na eliminação de microrganismos como bactérias. Ademais, quando são sintetizadas por outras células, agem como moléculas sinalizadoras que auxiliam no aumento de fatores de crescimento da pele e de vasos sanguíneos, contribuindo para a efetividade da cicatrização (Kurahashi; Fujii, 2015).

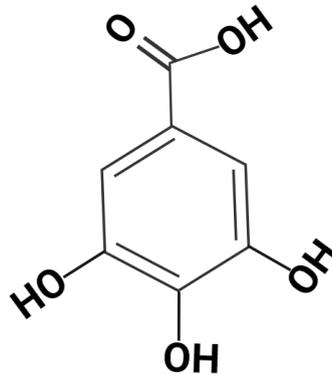
É necessário que se tenha o controle das quantidades de EROs, visto que em excesso, podem causar lesões aos tecidos e células adjacentes. Em contrapartida, o organismo possui antioxidantes (moléculas capazes de diminuir espécies reativas) que podem ser enzimáticos, como catalases, peroxirredoxinas e glutathionas peroxidase ou não enzimáticos, como vitaminas, bilirrubina, glutathiona e carotenóides (Kurahashi; Fujii, 2015).

Uma vez que as quantidades de EROs excedam à atividade desses antioxidantes endógenos, ocorrerá o estresse oxidativo, capaz de promover a desregulação do processo de cicatrização. Assim, como via de contorno para esse impasse, a possibilidade do emprego de antioxidantes exógenos sob as feridas tem sido investigada (Comino-Sanz *et al.*, 2021).

2.2 Ácido Gálico

O Ácido gálico (3,4,5-trihidroxibenzoico) é uma molécula planar que possui em sua estrutura três grupos hidroxilas, um grupo ácido carboxílico e um anel aromático, conforme exposto na Figura 2. É capaz de realizar ligações de hidrogênio intramoleculares e intermoleculares, apresenta forte atividade antioxidante, associada, entre outras, aos seus grupos hidroxila ligados ao grupo fenólico (Badhani *et al.*, 2015).

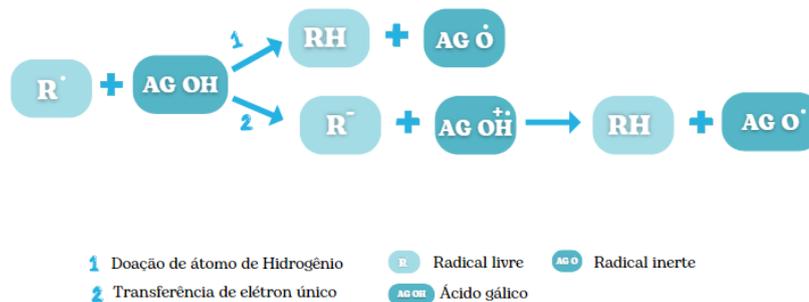
Figura 2 - Fórmula estrutural da molécula do ácido gálico



Fonte: Autoria própria, 2023.

Dessa forma, destaca-se sua capacidade em promover no organismo dois mecanismos antioxidantes, esquematizados na Figura 3: doação de um átomo de hidrogênio (1) (mais recorrente) e transferência de elétron único (2), levando à eliminação dos radicais livres e produção de um radical inerte. Além disso, restaura os níveis de enzimas antioxidantes endógenas como a catalase e a glutathione, promovendo também a proteção contra a peroxidação de lipídeos (Badhani *et al.*, 2015).

Figura 3 - Mecanismos antioxidantes do Ácido Gálico



Fonte: Autoria própria, 2023.

O referido ácido possui origem natural, sendo amplamente encontrado em diversas frutas, nozes e chás. Pode prevenir e tratar doenças em virtude de ser considerado anti-inflamatório, anticancerígeno, gastroprotetor, neuroprotetor e hepatoprotetor (Alves *et al.*, 2016; Martins *et al.*, 2020).

Entretanto, o seu uso terapêutico é dificultado devido suas características



farmacocinéticas como má absorção, rápido metabolismo e alta eliminação (Alves *et al.*, 2016). Devido a isso, diversos trabalhos são encontrados associando-o com diferentes tecnologias farmacêuticas, no intuito de aprimorar seu uso, conforme demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1 Aplicações de diferentes tecnologias farmacêuticas contendo ácido gálico

Tecnologia Associada	Título do Estudo	Autor/Ano
Emulsões múltiplas água-em-óleo-água.	“Development of W1/O/W2 emulsion with gallic acid in the internal aqueous phase”	Martins <i>et al.</i> ,2016
Nanopartículas poliméricas.	“Nanoencapsulation of gallic acid and evaluation of its cytotoxicity and antioxidant activity”	Alves <i>et al.</i> , 2020.
Biovidros	“Gallic acid-modified bioglass with combined photothermal and antibacterial effects for the regeneration of infected diabetic wound”	Zeng <i>et al.</i> , 2023.
Hidrogel de agarose	“Construction of double network hydrogels using agarose and gallic acid with antibacterial and anti-inflammatory properties for wound healing”	Gong <i>et al.</i> , 2023.
Hidrogel de Quitosana e PVA	“Development of a gallic acid-loaded chitosan and polyvinyl alcohol hydrogel composite: Release characteristics and antioxidant activity”	Thanyacharoen <i>et al.</i> ,2018
Hidrogel de PVP	“A self-healing, stretchable, and conductive Poly(N-vinylpyrrolidone)/gallic acid composite hydrogel formed via hydrogen bonding for wearable electronic sensors.”	Mengchan <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Autoria Própria, 2023.

2.3 Liberação modificada de medicamentos

A maneira que um fármaco é libertado a partir de sua forma farmacêutica para interagir com o ambiente é denominada de liberação, sendo designada como convencional quando ocorre de forma instantânea/imediata (sem que haja alguma modificação externa). Já quando são empregadas tecnologias que resultam em diferenças na velocidade, local e tempo, interferindo nos níveis sanguíneos da molécula administrada, a liberação passa a ser denominada como modificada (Lloyd



et al., 2013).

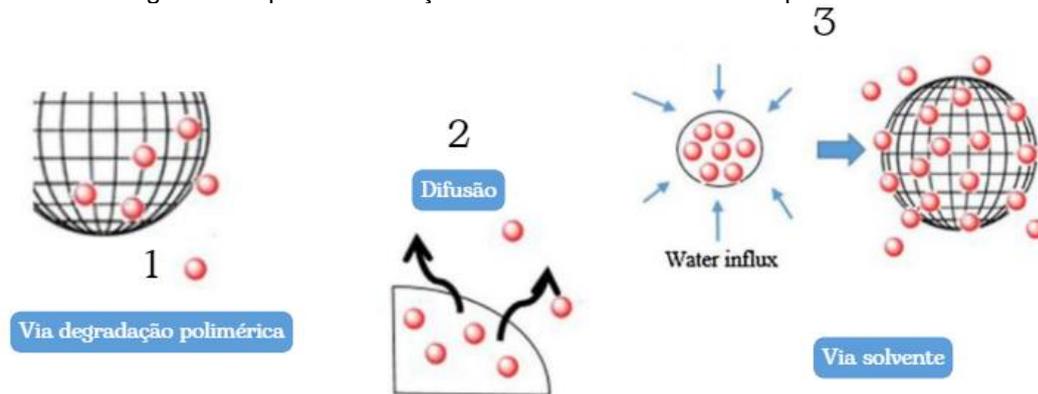
Tal modificação é capaz de melhorar a eficiência, reduzir a toxicidade e aumentar a adesão dos pacientes submetidos aos tratamentos, visto que permite a diminuição na dosagem ou frequência de administração, por exemplo. (Silva *et al.*, 2016). Dessa forma, a mensuração deste parâmetro é de grande interesse no estudo de fármacos e pode ser realizada por meio de testes *in vitro*, que utilizam de ferramentas matemáticas para interpretação, permitindo delinear o comportamento cinético (predispondo o comportamento no organismo), são empregados por exemplo, modelos cinéticos como o de Weibull, Peppas e Sahlin, Higuchi e Korsmeyer Peppas (Oliveira, 2022).

2.4 Sistemas poliméricos de liberação dérmica e transdérmica

A aplicação de fármacos diretamente sob a pele ou feridas visando ação local é denominada de via tópica/administração epidérmica. Para essa finalidade, são usualmente empregadas formas farmacêuticas como pomadas, sprays, locutórios, loções e pastilhas (Brum *et al.*, 2018). Inovações nesse campo levaram ao surgimento dos sistemas constituídos de polímeros em finas camadas para deposição na pele, promovendo hidratação, oclusão e a liberação de fármacos que nele estejam contidos (SANTANA, 2020)

Para que possam atuar sob o tecido dérmico, esses polímeros devem apresentar bioadesão, sendo capazes de se fixar na pele e permanecer nela por certo período. Caso sejam empregados para controlar a liberação de medicamentos, é desejável que apresentem algumas características como grupamentos que realizem ligações de hidrogênio (destaca-se o -OH e -COOH), alto peso molecular, flexibilidade na cadeia polimérica e boa tensão superficial (OSHIRO *et al.*, 2015). A liberação dos fármacos incorporados nesses sistemas pode ser dada, por exemplo, por mecanismos de difusão, degradação ou ainda, ativados por solventes, conforme exposto na Figura 4.

Figura 4 - Tipos de liberação de fármacos em sistemas poliméricos



Fonte: Autoria própria, 2023.

Na liberação controlada por degradação são empregadas matrizes formadas de polímeros biodegradáveis e o fármaco é liberado a partir da decomposição enzimática matricial que decorre da interação do material com o organismo, não sendo necessária sua remoção posterior (Son *et al.*, 2017).

Nos modelos de difusão, o fármaco dissolvido ou disperso na matriz atravessa do meio mais concentrado (matriz) para o meio externo (menos concentrado), esse tipo de mecanismo é mais recorrente em sistemas que se assemelham a cápsulas, por exemplo. Por fim, são encontrados modelos ativados por solventes, que envolvem sistemas osmóticos ou de intumescimento.

Dessa forma, quando a liberação é dada de forma osmótica, o solvente atravessa a membrana polimérica (semipermeável) até o ponto de concentração máxima do fármaco (centro da matriz), gerando uma pressão osmótica, que resulta em um gradiente de concentração constante por meio da membrana, fazendo com que a substância seja liberada. Já quando o mecanismo é dado por inchaço, usualmente encontrado em estruturas de redes poliméricas, a água entra contato com a matriz promovendo uma desestabilização de suas redes, que resulta em um inchamento atrelado a liberação do fármaco (sem que ocorra degradação total do polímero) (Son *et al.*, 2017).

Tal condição pode ser descrita pelo modelo cinético de Peppas, por meio da Equação 1.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \quad \text{Equação 1}$$



Onde, $\frac{M_t}{M_\infty}$ a fração dada pelo fármaco total liberado em determinado período pela quantidade total de fármaco no sistema, (k) a constante de liberação e (n) o índice de liberação (Son *et al.*, 2017; Oliveira, 2022). Além disso, a partir do modelo de Korsmeyer-Peppas aplicado em matrizes de formato cilíndrico, como exposto por Dash *et al* (2010), são atribuídas diferentes valorações para o parâmetro (n) para indicar o mecanismo de liberação, disponível no Quadro 2.

Quadro 2 - Valores do índice de liberação e seus correspondentes mecanismos de liberação

Valor do índice de liberação (n)	Mecanismo de transporte de fármacos
0,5	Difusão Fickiana
$0,45 < n = 0,89$	Transporte não-Fickano
0,89	Transporte caso II
$> 0,89$	Transporte super caso II

Fonte: Adaptada de Dash *et al* (2010)

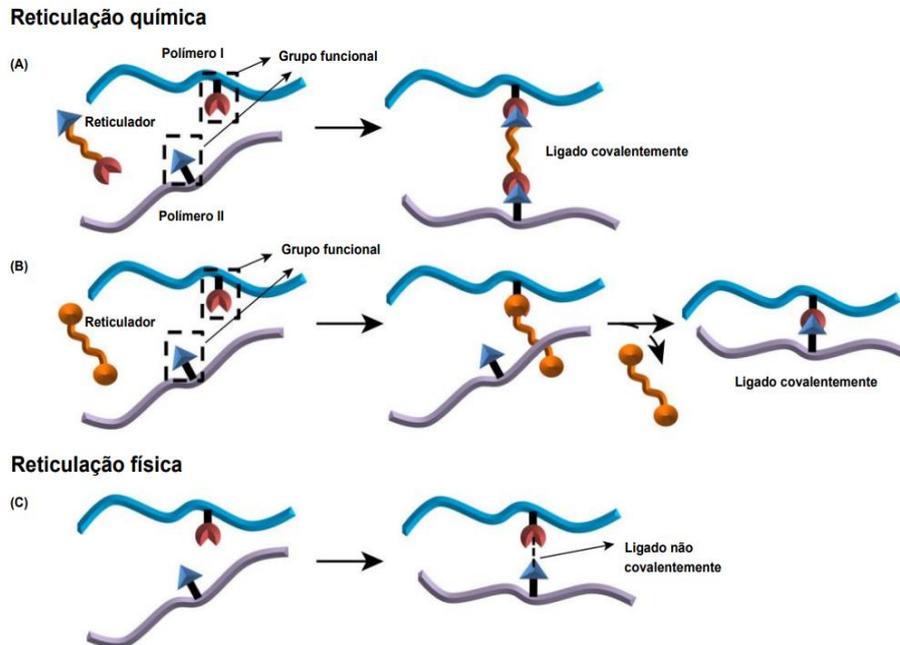
2.4 1 - Reticulação de polímeros

Dentre as etapas de produção de materiais poliméricos para aplicações biomédicas, a reticulação se destaca como responsável por proporcionar estabilidade e resistência mecânica aos biomateriais (Reddy *et al.*, 2015). Tal processo consiste na união de certas moléculas dos polímeros (de forma intramolecular ou intermolecular) resultando em alterações estruturais (Sau *et al.*, 2021). Para a reticulação ocorrer usualmente são utilizadas rotas térmicas ou químicas, conforme demonstrado na Figura 4.

Nas rotas físicas são dadas principalmente ligações de hidrogênio entre os componentes, utilizando da aplicação de irradiações (como UV e gama), do metanol ou ainda, pelo processo de congelamento-descongelamento (Sau *et al.*, 2021). Por sua vez, a reticulação química emprega substâncias capazes de reagir com os polímeros resultando tipicamente em ligações covalentes. Em meio aos agentes reticulantes disponíveis, estão o Glutaraldeído, Epicloridrina, Carbodiimida, Metafosfato de sódio e ácidos carboxílicos como o Ácido Cítrico ($C_6H_8O_7$) (Reddy *et al.*,

2015).

Figura 5 - Tipos de reticulação polimérica

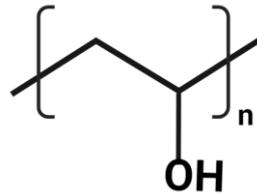
Fonte: Adaptada de Reddy *et al.*, 2015

2.4.2 Poli (álcool vinílico) – PVA

O Poli (álcool vinílico) – PVA, de forma molecular $[C_2H_4O]_n$, é um polímero sintético extensamente utilizado pelas indústrias farmacêutica e alimentícia em virtude de sua baixa toxicidade e ampla biocompatibilidade. Dessa forma, é encontrado como componente de tecidos, membranas, próteses e curativos sintéticos. É originado a partir da hidrólise do acetato de polivinila, resultante da polimerização do acetato de vinila (Sau *et al.*, 2021). Dentre os reticulantes químicos utilizados nas sínteses de polímeros como o PVA, destaca-se o Ácido Cítrico ($C_6H_8O_7$), que possui origem vegetal, baixo custo, baixa toxicidade e atividade antimicrobiana. (Sabzi *et al.*, 2020).

Como principal desvantagem do PVA, podemos citar a sua biodegradação, fortemente atrelada às condições do ambiente: é facilitada pela presença de ar em meio aquoso e é dificultada no solo. Além disso, o PVA pode ser alvo de microrganismos como bactérias, fungos e leveduras. Ademais, seu uso isolado pode ser limitado devido a hidrofobicidade que apresenta (conferindo pouca estabilidade em meio aquoso), certa rigidez e baixa elasticidade (Teodorescu *et al.*, 2018).

Figura 6 - Fórmula estrutural do PVA

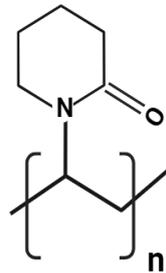


Fonte: Autoria própria, 2023.

2.4.3 Poli (vinilpirrolidona) – PVP

O Poli (vinilpirrolidona) – PVP, de forma molecular $[C_6H_9NO]_n$, é outro polímero sintético altamente empregado em aplicações biomédicas. Sua estrutura, presente na Figura 6, lhe confere qualidade anfotérica: os grupamentos metil em sua cadeia principal e anel possuem propriedades hidrofóbicas, em contraste ao grupo amida, altamente polar e com características hidrofílicas (JULINOVÁ *et al.*, 2018).

Figura 7- Fórmula estrutural do PVP



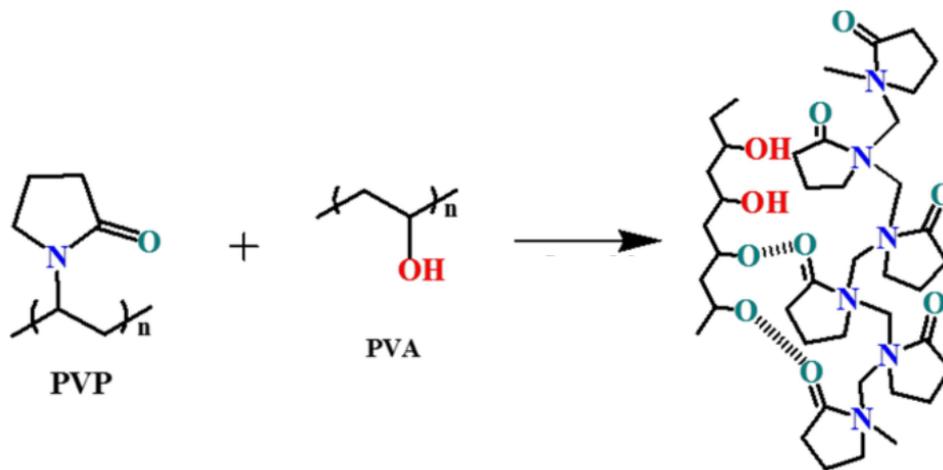
Fonte: Autoria própria, 2023.

Dentre as opções para reticulação do PVP estão tratamentos térmicos, tratamentos com irradiação UV, irradiação gama ou ainda, tratamentos químicos. Ademais, o PVP apresenta afinidade para complexar diversas substâncias, alta solubilidade em água e solventes orgânicos, além de boa estabilidade, hemocompatibilidade, baixa citotoxicidade, resistência química, resistência térmica e biodegradabilidade. Portanto, é considerado um polímero eficaz e seguro para emprego no campo farmacêutico. Por outro lado, sua maior limitação é a baixa resistência mecânica que possui. (Teodorescu *et al.*, 2018).

2.4.4 Associação entre PVA/PVP

Dado o exposto, a mistura das características benéficas dos polímeros PVA e PVP é fortemente explorada pela indústria, que os combina formando matrizes. É esperado que essa combinação seja dada por meio de interações de hidrogênio entre o grupo carbonila do PVP e o grupo hidroxila do PVA, conforme demonstrado na Figura 7 (Teodorescu *et al.*, 2018; Julinová *et al.*, 2018). A associação PVA/PVP é considerada bem-sucedida, segura, estável, ecologicamente correta, de alta solubilidade em água e de ótima condutividade iônica (ZYOUND *et al.*, 2023).

Figura 8 - Estrutura da associação PVA/PVP



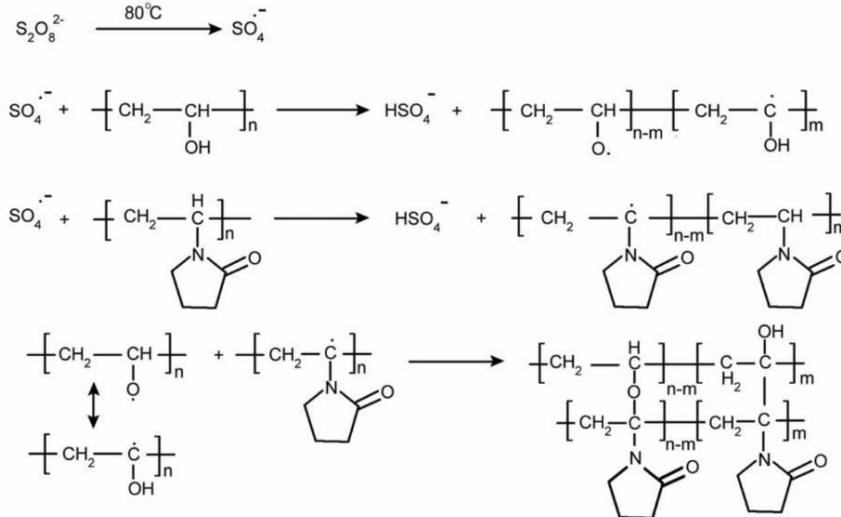
Fonte: Adaptada de Noormohammad *et al* (2022).

A reticulação de matrizes formadas por PVA/PVP é bem documentada utilizando o Ácido Cítrico, que possui origem vegetal, boa atividade antimicrobiana e relaciona-se com processos de reticulação de baixo custo e baixa toxicidade, sendo, portanto, bastante vantajoso (Sabzi *et al.*, 2020).

Também foram relatadas reticulações empregando o Persulfato de Potássio ($K_2S_2O_8$) via mecanismo radicalar, sendo considerado um processo de baixa complexidade e que não resulta em produtos de decomposição perigosos. Para atuação, há inicialmente uma ativação térmica do íon sulfato radical $SO_4^{\cdot-}$ e a partir disso, o Persulfato passa a se decompor no meio liberando cada vez mais radicais que iniciam reações de reticulação entre as moléculas de polímeros. Muitas das reações formadas são dadas de forma cruzada, resultando em uma rede polimérica.

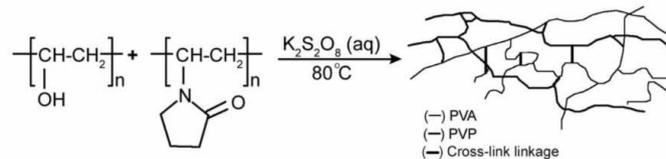
O mecanismo proposto e estrutura podem ser observados nas Figura 8 e 9 (Ortiz *et al.*, 2022; Lakouraj *et al.*, 2004).

Figura 9 - Mecanismo proposto para reticulação PVA/PVP com Persulfato de Potássio



Fonte: Lakouraj *et al* (2004)

Figura 10 - Estrutura obtida a partir da reticulação empregando Persulfato de Potássio

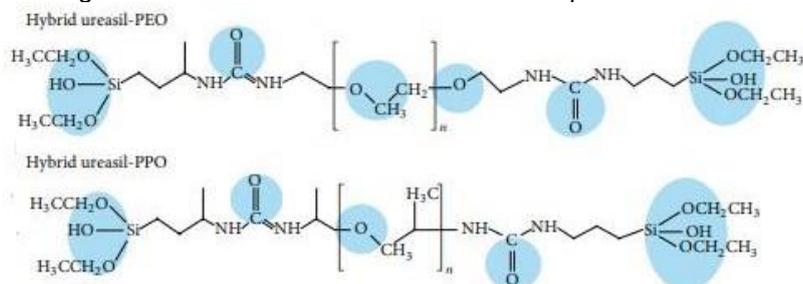


Fonte: Lakouraj *et al* (2004)

2.4.5 Sistemas poliméricos híbridos orgânico-inorgânico

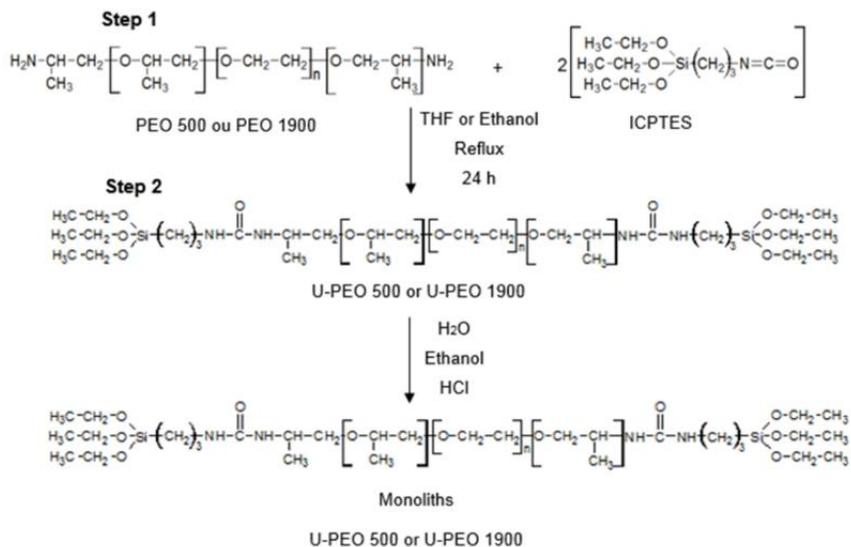
Materiais híbridos contendo componentes orgânicos e inorgânicos são tecnologias promissoras para aplicações farmacêuticas por possuírem características favoráveis como biocompatibilidade, flexibilidade, transparência, baixa temperatura de processamento e boa estabilidade térmica (Mendes *et al.*, 2021; Molina *et al.*, 2014). Nessa esfera, destacam-se os materiais híbridos ureasil-poliéter, formados por cadeias poliméricas orgânicas de comprimentos variáveis contendo, por exemplo, poli (óxido de etileno) (PEO) e/ou poli (óxido de propileno) (PPO) com extremidades com siloxano, conforme exposto pela Figura 7 (MOLINA *et al.*, 2014).

Figura 11 - Estrutura dos híbridos siloxano-poliéter

Fonte: OSHIRO *et al.*, 2015.

Para a formação desses materiais há a incorporação dos polímeros orgânicos PEO e PPO às redes de sílica a partir de um processo sol-gel, como observado na Figura 12 (Mendes *et al.*, 2021). Nesse tipo de procedimento observa-se a transição sol-gel, em que a solução com partículas coloidais (dimensão de 1nm a 1µm) se torna um gel polimérico com a gelatinização causada por reações poliméricas, resultando em uma rede tridimensional (Hiratsuka *et al.*, 1995).

Figura 12 - Mecanismo para produção de híbridos siloxano-poliéter

Fonte: (MENDES *et al.*, 2021).

Dessa forma, o produto resultante da síntese mistura as características dos polímeros: a hidrofiliicidade e estrutura semicristalina do PEO, a hidrofobicidade e ausência de forma do PPO e a alta polaridade do siloxano. Ademais, a flexibilidade e moldagem são garantidas pela porção orgânica e a estabilidade térmica, transparência, flexibilidade e resistência mecânica, pela inorgânica. Esses polímeros



são encontrados em sensores biológicos, sistemas de entrega de fármacos, atuadores fotoquímicos (Molina *et al.*, 2014; Silva, 2022) e formando sistemas para bandagem líquida (Choi *et al.*, 2011).

2.5 Bandagem Líquida

A rota usual de tratamento para feridas inclui a aplicação de suturas, grampeamentos, adesivos de fibrina, adesivos de albumina e/ ou cola. Apesar de sua eficiência, ao longo do tempo, esses aparatos apresentam problemas como indução de inflamação, danos teciduais e dor ao paciente, influenciando diretamente na adesão e sucesso do tratamento (Ma *et al.*, 2020).

Em contraponto, surgiu a bandagem líquida, técnica composta pela inserção de materiais líquidos contendo polímeros, que aplicados à temperatura ambiente, se aderem à pele formando adesivos. A composição desses materiais acerca de seus princípios ativos e materiais poliméricos permitem que diferentes finalidades sejam alcançadas, como melhora da cicatrização e diminuição da inflamação local. Portanto, essa inovação tem sido aplicada em curativos para pele, feridas, unhas e membranas (Salamone *et al.*, 2016).

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Produzir matrizes híbridas de siloxano PPO – PEO – PPO/ PVA-PVP contendo o Ácido Gálico, para possível aplicação farmacêutica.

3.2.1 Objetivos específicos

- Estudar diferentes formulações capazes de incorporar o ácido gálico;
- Caracterizar as matrizes contendo ácido gálico acerca de suas propriedades estruturais, ópticas e mecânicas;
- Estudar as matrizes por meio de ensaio de liberação do ácido gálico e;
- Definir as propriedades de liberação quanto ao regime de liberação e seu respectivo mecanismo.



4. Justificativa

Conforme proposto por Yang *et al.* (2016), o Ácido Gálico, por ser um antioxidante, apresenta grande potencial no auxílio do tratamento de feridas, condição que possui o estresse oxidativo como uma de suas patogêneses. Entretanto, como exposto por Hassani *et al* (2020) e Martins *et. al* (2020), o uso do referido ácido é dificultado por conta de seus aspectos farmacocinéticos e características como sua elevada capacidade de oxidação.

Dessa forma, o acoplamento do Ácido Gálico em um sistema polimérico de PVA/PVP e Siloxano - PPO-PEO-PPO pode ser uma forma de contornar essa problemática, visto que como apontado por Oshiro *et al.* (2015), os materiais poliméricos podem ser associados formando sistemas que permitem a liberação modificada de substâncias através da pele, melhorando características farmacocinéticas dos medicamentos. Além disso, conforme exposto por Reena *et al.* (2020), a principal vantagem da mistura entre polímeros é a possibilidade de que o produto final possua propriedades mais úteis do que a de polímeros isolados.

5. Metodologia

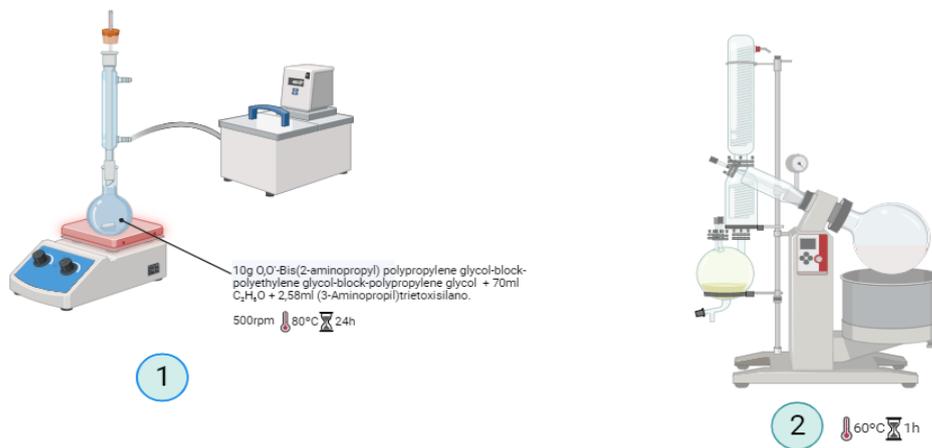
5.1 Produção da matriz polimérica

5.1.1.1 Síntese do precursor híbrido de siloxano-poliéter (H-SP)

A síntese do precursor híbrido de siloxano-poliéter foi produzida seguindo um método adaptado dos autores Mendes *et al*, (2021). Foi utilizado 10 gramas do poliéter O,O'-Bis(2-aminopropyl) polypropylene glycol-block-polyethylene glycol-block-polypropylene glycol de massa molecular de 1,900 (Sigma Aldrich), dissolvidos em 70 mililitros de etanol absoluto e levados em sequência a um balão de fundo redondo com agitador mecânico, equipado com um condensador, sob uma chapa aquecedora. Foram adicionados 2,58 mililitros de Trietoxissilano (Isotreos) e mantido o sistema sob refluxo, a 80°C, 500 rpm durante 24 horas. Após esta etapa foi seguido para evaporação total do etanol em um rota-evaporador da marca Heidolph sob

temperatura de 60° C até a evaporação completa do solvente. A Figura 13 esquematiza o processo descrito.

Figura 13 - Mecanismo para produção de híbridos siloxano-poliéter



Fonte: Autoria própria, 2023.

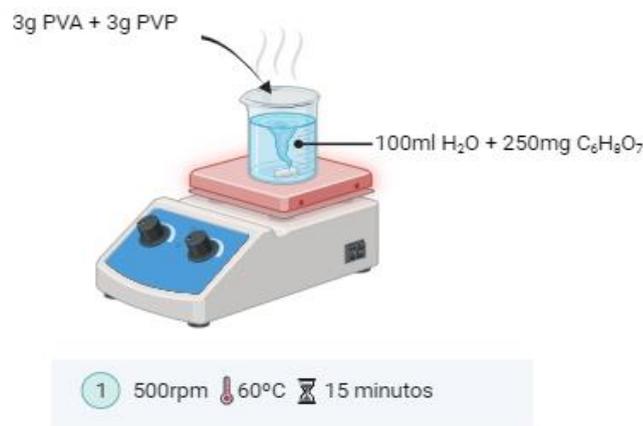
5.1.2 Preparo das soluções de PVA/PVP:

Para o preparo das blendas poliméricas de PVA/PVP foram utilizados o Poli (álcool vinílico) (PVA) com grau de hidrolização de 87-90% e peso molecular de 30,000 - 70,000 (Sigma-Aldrich) e Poli(vinilpirrolidona) (PVP) com peso molecular médio de 40.000 (Sigma-Aldrich). Foram utilizados adicionalmente o Ácido Cítrico monohidratado de peso molecular 210,14 (Vetec) e o Persulfato de Potássio (KPS) (Sigma-Aldrich).

5.1.2.1 Solução de PVP/PVP com reticulante de Ácido cítrico

Foram pesados 3 gramas de PVA e 3 gramas de PVP em uma solução contendo 0,25% de ácido cítrico, sendo levados em sequência à agitação magnética a 500 rpm e sob 60°C, conforme descrito por autores do Congresso brasileiro de polímeros (2007). A Figura 14 demonstra o esquema utilizado para o preparo da solução de PVA/PVP com agente reticulante de ácido Cítrico (PVA/PVP#Ác. Cítrico), conforme descrito.

Figura 14 - Síntese de PVA/PVP empregando o Ácido Cítrico como agente reticulante



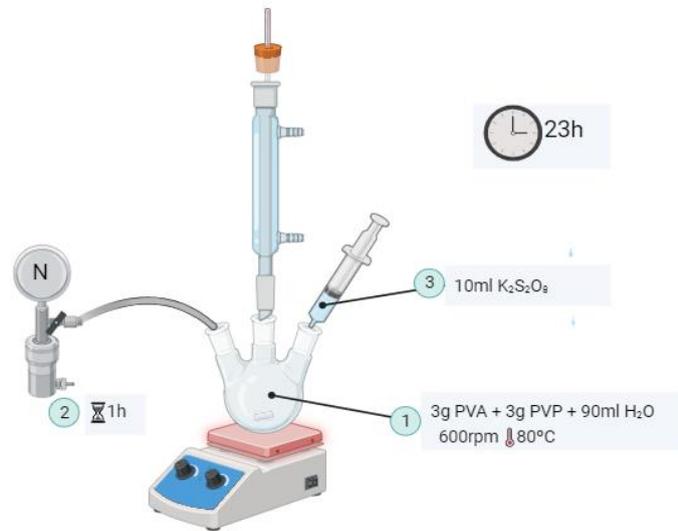
Fonte: Autoria própria, 2023.

5.1.2.2 Solução de PVA/PVP com reticulante de Persulfato de Potássio (KPS)

A solução de PVA/PVP utilizando o persulfato de potássio como agente reticulante foi produzida a partir de método adaptado de Lakouraj *et al*, (2005) e está esquematizada na Figura 15. Dessa forma, foram pesados 3 gramas de PVA e 3 gramas de PVP e dispersos em 90 mililitros de água deionizada em um balão de fundo redondo tritubulado acoplado a um condensador e uma bomba de nitrogênio, sob uma chapa aquecedora.

Inicialmente, a solução foi submetida a 80°C (600 rpm) até a dissolução completa dos polímeros, em seguida, a atmosfera de Nitrogênio (N₂) foi acionada por uma hora (visando remoção do oxigênio). Foram adicionados, com auxílio de uma seringa, de forma constante e gradativa, 10 mililitros de uma solução 0,00011 M de Persulfato de potássio (KPS). A reação ficou sob refluxo por 23 horas.

Figura 15 - Síntese PVA/PVP empregando o Persulfato de Potássio como agente reticulador



Fonte: Autoria própria, 2023.

5.1.2.3 Solução de Ácido Gálico a 5%

Para produção da solução de Ácido Gálico para condução do estudo, 100mg de Ácido Gálico (PM: 170.12 – Sigma Aldrich) foram adicionados em 10ml de álcool etílico puro, sendo misturados com auxílio de um bastão de vidro até total solubilização.

5.1.3 Produção das formulações

O estudo foi conduzido utilizando o preparo de diferentes formulações das blends poliméricas, apresentadas no Quadro 3. Nesse sentido, para o racional da produção foi avaliada a presença da combinação entre os polímeros, com amostras contendo apenas o híbrido de siloxano-poliéter (F1, F2) e variações contendo PVA/PVA via reticulação com Persulfato de Potássio (F3, F4, F7 e F8) ou Ácido Cítrico (F5, F6, F9, F10). A série de amostras de F7 a F10 não continha o híbrido de siloxano-poliéter. Ademais, as amostras F2, F4, F6, F8 e F10 foram incorporadas com ácido gálico a 1% (m/m). Para produção dessas formulações foram utilizadas micropipetas e os materiais foram acondicionados em eppendorfs de aproximadamente 2ml.



Quadro 3 - Descrição das formulações produzidas durante o estudo

Amostra	H-SP (g)	PVA/PVP#KPS	PVA/PVP#Ác.Cítrico	H ₂ O	Ácido Gálico 5%	Etanol	HCl
F1	0,2	-----	-----	500µl	-----	200µl	140µl
F2	0,2	-----	-----	500µl	200µl	-----	140µl
F3	0,2	500µl	-----	-----	-----	200µl	140µl
F4	0,2	500µl	-----	-----	200µl	-----	140µl
F5	0,2	-----	500µl	-----	-----	200µl	140µl
F6	0,2	-----	500µl	-----	200µl	-----	140µl
F7	-----	500µl	-----	200µl	-----	-----	140µl
F8	-----	500µl	-----	-----	200µl	-----	140µl
F9	-----	-----	500µl	200	-----	-----	140µl
F10	-----	-----	500µl	-----	200µl	-----	140µl

Fonte: Autoria própria, 2023.

5.1.4 Caracterização das formulações produzidas

5.1.4.1 Análise estrutural por Espectroscopia na região do Infravermelho (FTIR)

A análise estrutural foi realizada por espectroscopia na região do infravermelho por módulo de reflectância difusa (ATR), dada pelo espectrofotômetro da marca Agilent, Cary 630 FTIR. As medidas foram realizadas para todas as amostras e foram feitas no intervalo de 4000 a 650 cm^{-1} com 16 scans e 4 cm^{-1} de resolução.

5.1.4.1 Análise de cristalinidade por Difractometria de Raios X (DRX)

Foi realizada a análise de cristalinidade por difratometria de Raios X utilizando o difratômetro Miniflex 600, Rigaku, com detecção rápida DTex, operando a 40 kV e 30 mA e radiação Cu-K α , no intervalo de 5 a 80° com passo de 0,02°. Foram realizadas as análises apenas das amostras reticuladas por via química.



5.1.4.2 Ensaio de intumescimento

Inicialmente foi coletado o peso seco das amostras F1, F2, F3, F4, F5 e F6 por meio de uma balança analítica. A partir disso, a cada intervalo de tempo (20, 40, 60, 80, 100, 140, 160, 180 e 200 minutos) as amostras foram inseridas em seus correspondentes béqueres contendo 60ml de água (pH 6,8 a 37°C). Ao fim de intervalo, as amostras foram pesadas para avaliar o seu grau de inchaço. Dessa forma, o grau de intumescimento das amostras foi definido por meio da Equação 2.

$$Gi = \frac{Wt - W0}{W0x} \times 100 \quad \text{Equação 2}$$

Em que Wt corresponde ao peso durante o tempo aferido e W0 ao peso no estado seco.

5.1.4.3 Ensaio de liberação

Durante o processo de intumescimento foi realizada a avaliação da liberação de Ácido gálico no meio aquoso em pH 6,8 em que as amostras foram inseridas. O monitoramento foi realizado em tempo real por espectrofotometria UV-Vis de sonda. Todas as soluções após 24 horas de liberação foram acondicionadas para avaliação da atividade antioxidante do ativo liberado.

O tratamento de dados foi realizado usando estudo da cinética de liberação foi empregada uma simplificação para obtenção do Índice de liberação (n) proposto por Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer *et al.*, 1983).

5.1.4.4 Ensaio de atividade antioxidante

O ensaio de atividade oxidante foi conduzido utilizando as soluções acondicionadas da liberação descritas no item 5.1.4.4 que continham Ácido Gálico e que foram mensuradas durante o teste de intumescimento, F2, F4 e F6, no entanto, antes do procedimento o conteúdo das amostras foi solubilizado em álcool. A determinação da atividade antioxidante foi realizada por ensaio de DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) de acordo como descrito por Baliyan *et al.* (2022), em que a diminuição da absorção ultravioleta do DPPH, observada em 517 nm, ocorre após a adição de uma solução contendo o ativo antioxidante. Foi utilizado o Ácido Ascórbico como padrão.

6. Resultados

A Figura 16 compila todas as amostras produzidas. Para as amostras F7, F8, F9 e F10, que apresentaram como polímero apenas PVA/PVP em sua composição, foi possível observar dificuldade na formação estrutural do filme, sendo somente observada quando evaporado o solvente. Desta forma, estas amostras foram desconsideradas para progressão dos demais testes de performance, já que para as amostras que continham o polímero híbrido siloxano-poliéter, foi verificado uma boa qualidade na formação do filme sem necessidade de evaporação do solvente.

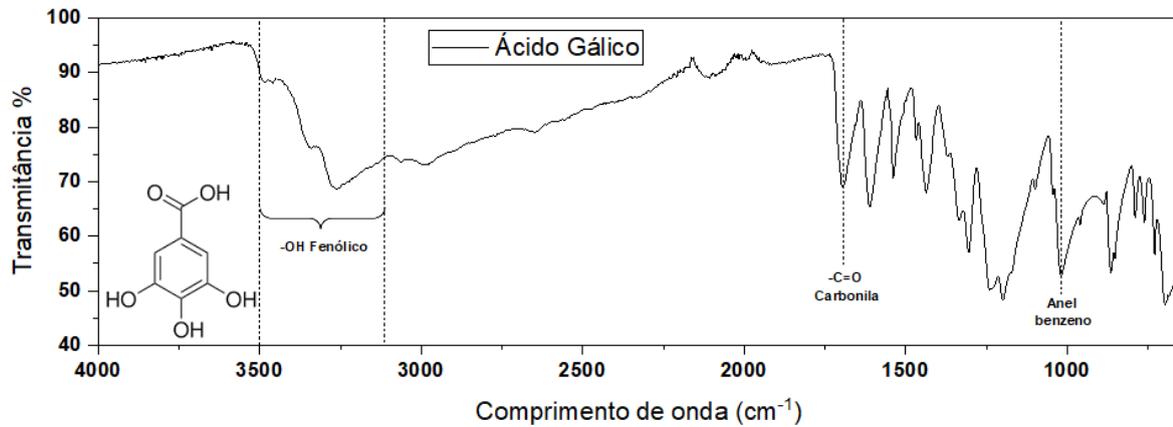
Figura 16 - Imagens das amostras produzidas de acordo com o quadro 3 apresentado no item 5.1.3



Fonte: Autoria própria

Os resultados da avaliação molecular das matrizes produzidas serão descritos a seguir. A Figura 17 mostra o espectro infravermelho do ácido gálico e suas atribuições. As bandas centradas entre $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ são atribuídas aos grupamentos hidroxilas fenólicos, já as bandas centradas em 1700 cm^{-1} e 1029 cm^{-1} são atribuídas ao grupamento carbonila e anel benzeno, respectivamente (Badawi, 2020).

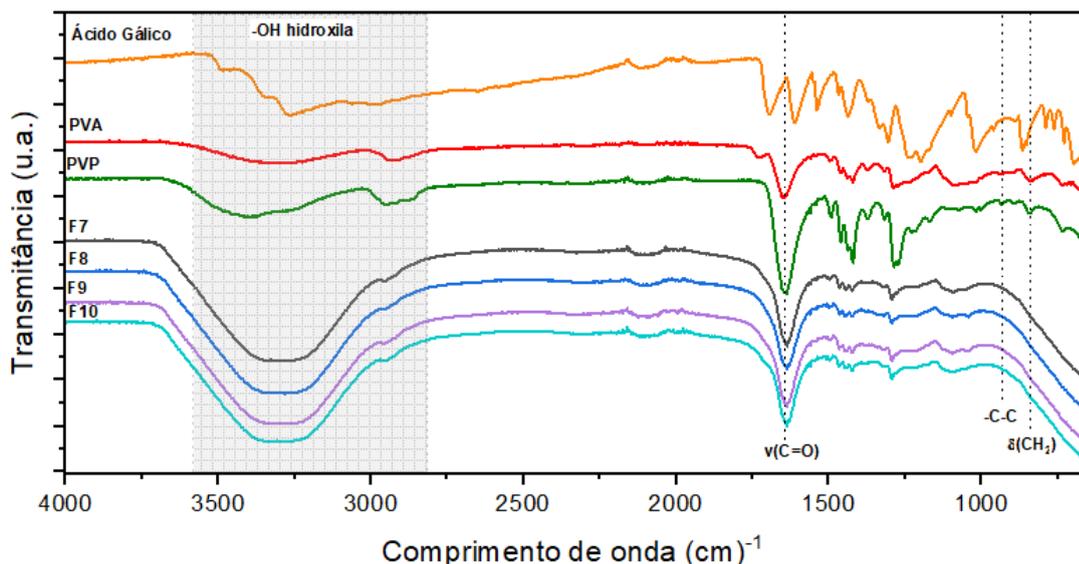
Figura 17 - Espectro infravermelho do ácido gálico



Fonte: Autoria própria

A Figura 18 apresenta os espectros obtidos para as amostras F7, F8, F9 e F10 reticuladas com Persulfato de Potássio e Ácido Cítrico, em comparação com o espectro do ácido gálico e dos polímeros PVA e PVP isolados. As bandas centradas em 933 cm⁻¹ e 834 cm⁻¹ podem ser atribuídas às vibrações moleculares da ligação -C-C, deformação da ligação de δ(CH₂) e estiramento simétrico do grupo carbonila (-C=O), respectivamente (Martí *et al*, 2014).

Figura 18 - Espectro infravermelho das amostras F7, F8, F9 E F10 comparada ao PVA e PVP puros.



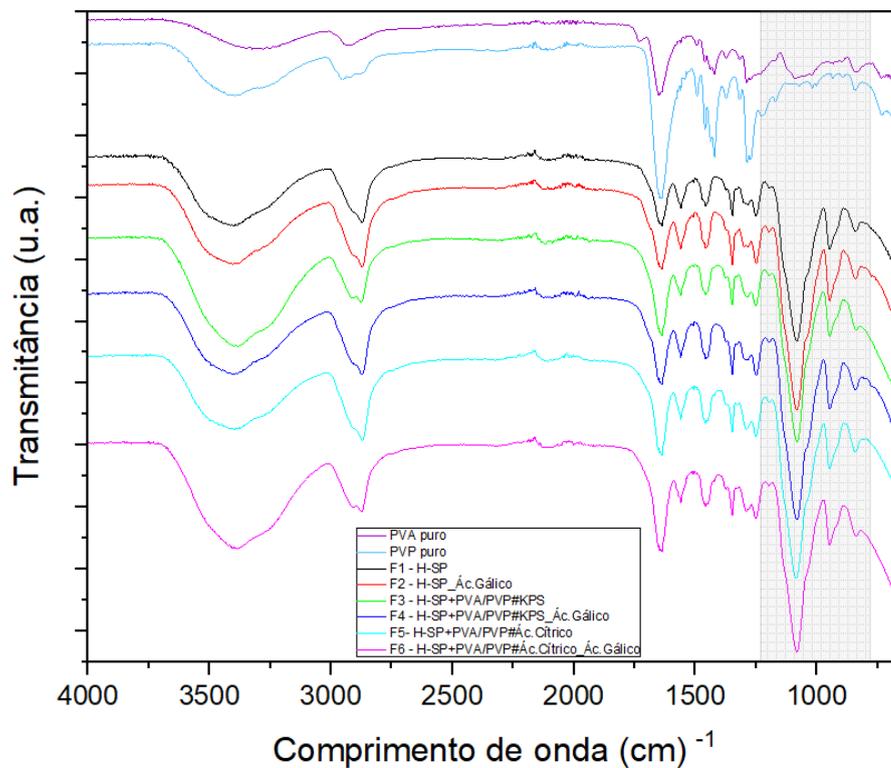
Fonte: Autoria própria



Nota-se nos espectros das formulações as mesmas vibrações moleculares com destaque para o estiramento simétrico do grupo carbonila. Alguns autores mostram que a reticulação pode ser evidenciada devido a mudança do espectro referente ao grupo -OH para reticulações através de ácidos, como ácido cítrico (Das *et al.*, (2011); Mansur *et al.*, (2004); Shinga *et al.*, (2009)). No entanto, outros autores como Sasithornsonti *et al* (2012), discutem que não ocorrem alterações significativas quando PVA e PVP sofrem reticulação através do reticulante de persulfato de potássio (KPS). As bandas referentes ao ácido gálico não são significativamente observáveis nas matrizes reticuladas.

Adicionalmente, a Figura 19 mostra os espectros das amostras F1, F2, F3, F4, F5 e F6, que são as formulações finais contendo a matriz híbrida como estrutura majoritária. É possível observar na Fig. 19 a presença majoritária das atribuições referentes à reticulação dos grupos de siloxano, que são observadas nas bandas centradas em 950 e 1086 cm^{-1} , atribuídas às vibrações das ligações de -Si-O-Si e Si-OH (Santos *et al.*, 2021). Estas observações evidenciam que o processo de reticulação dos grupos inorgânicos de siloxano ocorreram e que são majoritárias nas amostras, revelando uma supressão das bandas referentes aos polímeros PVA e PVP.

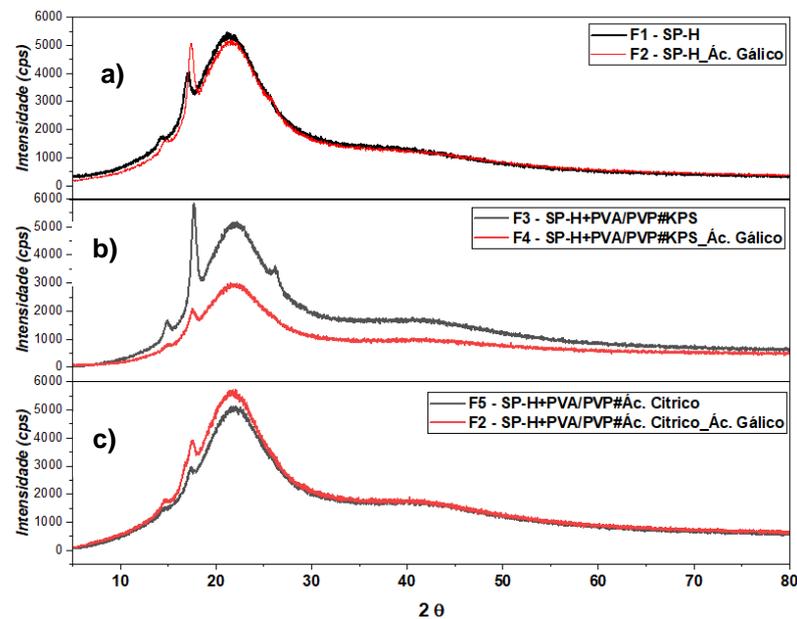
Figura 19 – Espectros FTIR para as amostras F1, F2, F3, F4, F5 e F6



Fonte: Autoria própria

Para as análises de cristalinidade foram efetuadas medidas de difratometria de raios X, apresentadas na Figura 20. É possível notar a presença de uma banda alargada em torno de 20° , que pode ser relacionada a presença de grupos amorfos de silício (Santos, 2021), corroborando os dados de FTIR apresentados em torno da reticulação de grupos de siloxano. Em contrapartida à banda alargada, é notório a presença de picos que podem ser atribuídos à homogeneidade das amostras indicando a possível contração da matriz polimérica híbrida.

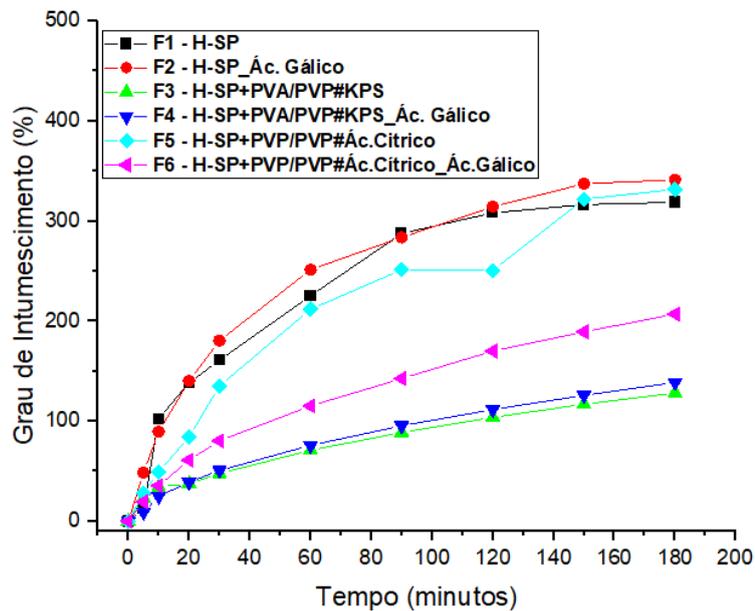
Figura 20 - Difratoograma das amostras (a) F1 e F2; (b) F3 e F4 e (c) F5 e F6.



Fonte: Autoria própria

Os ensaios de intumescimento são mostrados na Figura 21, onde foi possível verificar um comportamento distinto entre as formulações submetidas ao teste, refletindo o diferente perfil de hidrofiliicidade e inchamento encontrado para as matrizes. As amostras que apresentaram maior grau de intumescimento F2 ($\approx 342\%$), F5 ($\approx 334\%$) e F6 ($\approx 318\%$) foram as que não apresentam a reticulação interpenetrada de polímeros e aquelas reticuladas com ácido cítrico. Em contrapartida, foi evidenciado que as amostras que foram reticuladas com persulfato de potássio (KPS) mostraram a menor taxa de intumescimento podendo inferir este resultado ao maior grau de reticulação interna da matriz híbrida.

Figura 21- Curvas dos resultados do grau de intumescimento entre as amostras



Fonte: Autoria própria

Contudo, foi notório que durante o ensaio de intumescimento algumas matrizes apresentaram maior fragilidade, erodindo durante o teste, estas observações foram registradas e são apresentadas na Figura 22.

Figura 22 - Fotografias das matrizes após o ensaio de intumescimento



Fonte: Autoria própria, 2023

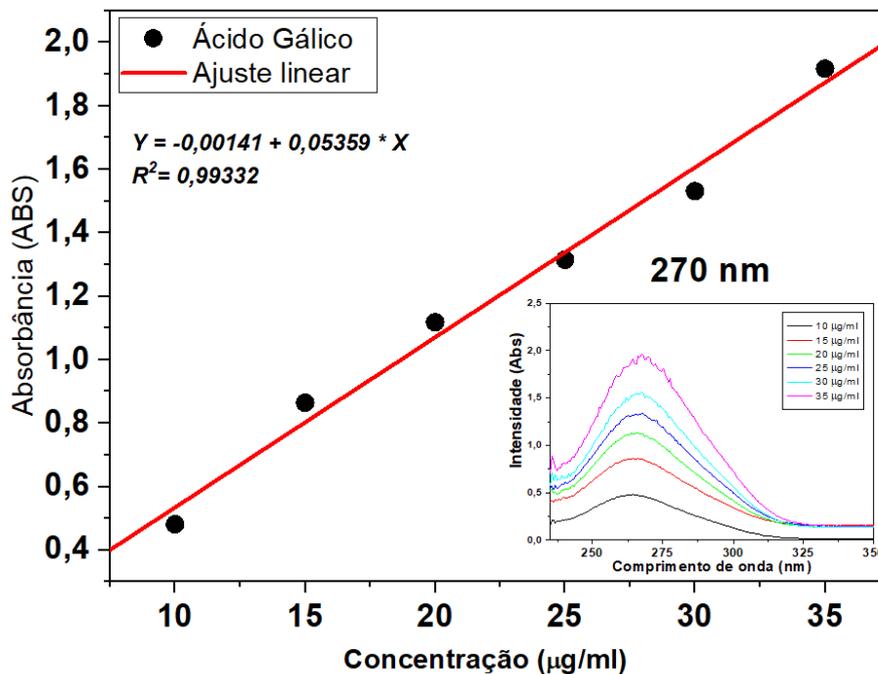
Nesse sentido, a degradação foi dada para 100% das amostras que não continham a combinação das duas tecnologias poliméricas (PVA/PVP e híbridos siloxano-poliéter). Tal fator pode estar atrelado a uma possível maior presença de porosidade na superfície das amostras, além da ausência do caráter hidrofóbico



trazido pelo PVP, demonstrando a necessidade da associação dos polímeros na formulação. Já entre as amostras reticuladas com Persulfato de Potássio, F3 e F4, foi observada uma maior linearidade no comportamento de inchaço, apresentando respectivamente $\approx 141\%$ e $\approx 132\%$ de grau de intumescimento.

Os ensaios de liberação foram conduzidos monitorando o processo de intumescimento, como descrito no item 5.1.4.4. Para a quantificação do ácido gálico foi realizado uma curva de calibração em água, monitorada em 270 nm, da intensidade absorvida em função da concentração do referido Ácido em $\mu\text{g/ml}$, indicando uma relação linear.

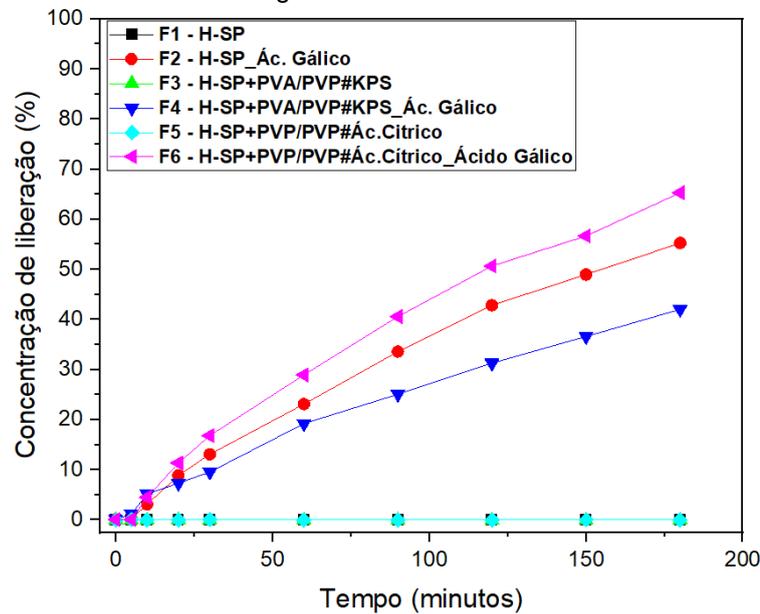
Figura 23 - Curva de calibração da liberação do Ácido Gálico



Fonte: Autoria própria, 2023.

Na Figura 23 é apresentada a curva de linearidade do ácido gálico em água, onde foi apresentado um coeficiente de regressão de 0,99332 revelando uma linearidade aceitável para quantificação. As curvas de liberação são mostradas a seguir, bem como seus ajustes quanto a cinética de liberação e o seus respectivos mecanismos ao aplicar modelos matemáticos.

Figura 24 - Curvas de liberação do ácido gálico das matrizes contendo PVA/PVP com diferentes agentes reticulantes



Fonte: Autoria própria, 2023.

A concentração de liberação de todas as amostras em relação ao tempo está disponível na Figura 24, é possível verificar a ausência de liberação para as amostras F1, F3 e F5, fator atrelado à ausência de Ácido Gálico nessas formulações, demonstrando matrizes íntegras, inertes e com reticulação satisfatória. Já as demais amostras apresentaram um comportamento de liberação semelhante ao longo do tempo, entretanto, é visível que a matriz contendo PVA/PVP reticulada com KPS mostrou menor taxa liberação após de 3 horas de monitoramento. Este resultado pode estar relacionado com a taxa de intumescimento.

Para a obtenção da cinética das amostras contendo Ácido Gálico (F2, F4, F6) foi produzida uma curva de calibração a partir do modelo matemático proposto por Korsmeyer-Peppas para matrizes cilíndricas, os dados obtidos foram plotados a partir do log percentual cumulativo de liberação (concentração %) ao longo do tempo experimento, o melhor ajuste encontrado foi o de 1ª ordem.

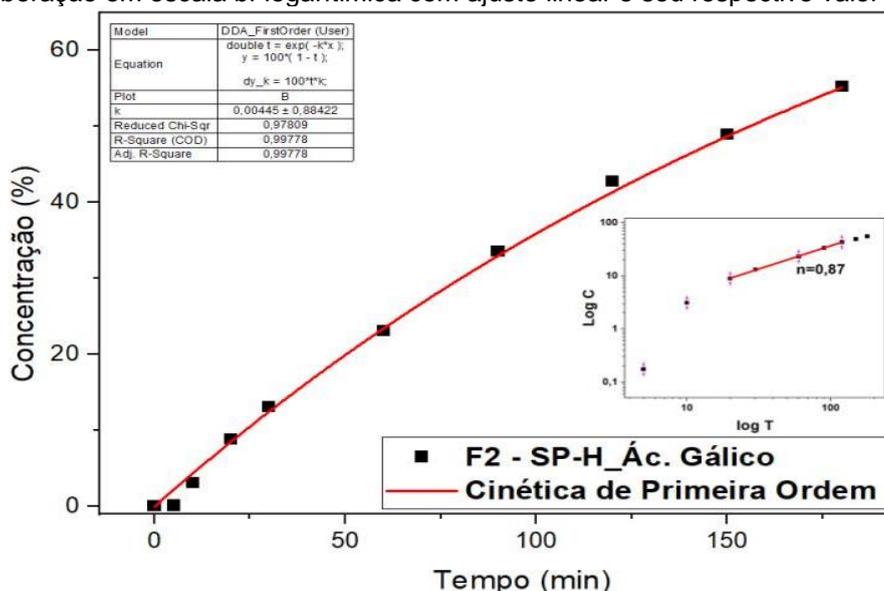
Visando a obtenção do índice de liberação (n) foi aplicada uma simplificação do referido modelo por meio da equação $\log(Mt/M^\infty) = \log k + n \log t$, em que n corresponde ao coeficiente angular e log k ao coeficiente linear. O perfil de liberação



pode ser observado nas figuras 25, 26 e 27. É possível verificar que o ajuste foi melhor para as amostras F2 e F6.

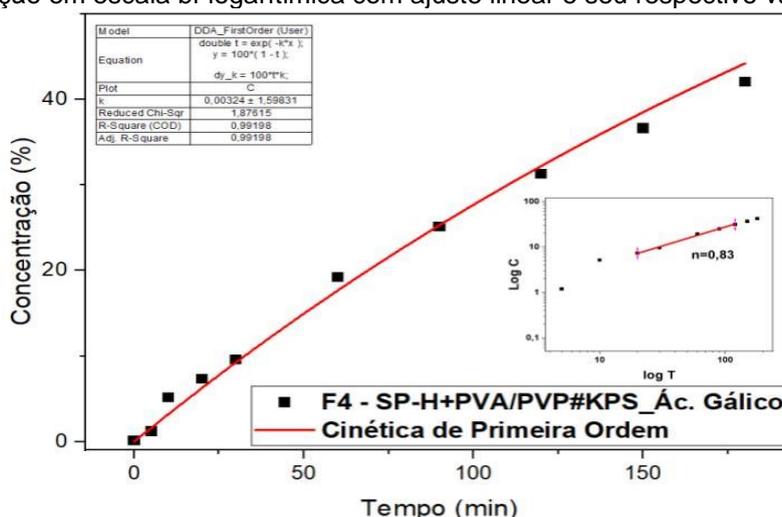
De acordo com os índices (n) encontrados para F2, com (n) = 0,87, F4 com (n) de 0,83 e F6 com (n) = 0,82 foi possível relacionar com um modelo não Fickiano, anômalo, em que a liberação ocorre tanto por processos de difusão quanto por Transporte de caso II com intumescimento e erosão (Santos, 2021).

Figura 25 - Perfil de liberação para amostra F2 com ajuste da curva realizado por DDSolver. In-set curva de liberação em escala bi-logarítmica com ajuste linear e seu respectivo valor de n.



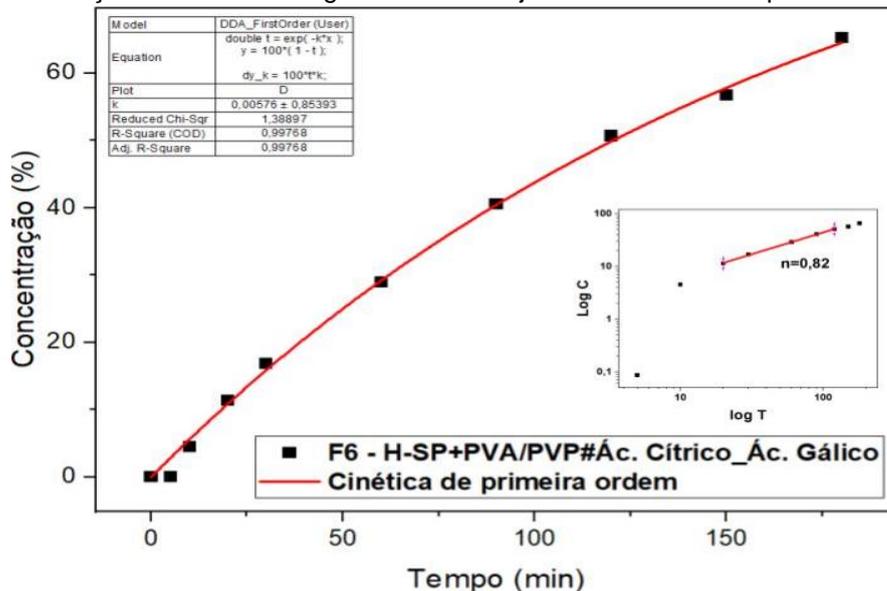
Fonte: Autoria própria, 2023.

Figura 26 - Perfil de liberação para amostra F4 com ajuste da curva realizado por DDSolver. In-set curva de liberação em escala bi-logarítmica com ajuste linear e seu respectivo valor de n.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Figura 27 - Perfil de liberação para amostra F6 com ajuste da curva realizado por DDSolver. In-set curva de liberação em escala bi-logarítmica com ajuste linear e seu respectivo valor de n .



Fonte: Autoria própria, 2023.

Por fim, o ensaio de atividade antioxidante do Ácido Gálico foi realizado por meio do reagente DPPH. O DPPH é um radical livre estável com coloração violeta que quando é capturado apresenta uma coloração amarelada. O ensaio utiliza este princípio para demonstrar a atividade antioxidante por meio da captura do radical livre. A redução da absorção UV do radical DPPH é possível de ser observada na mudança da coloração da solução, assim como por meio da redução da intensidade de absorbância registrada em 517nm. Deste modo, indica a capacidade antioxidante da substância analisada (Baliyan *et al.*,2022).

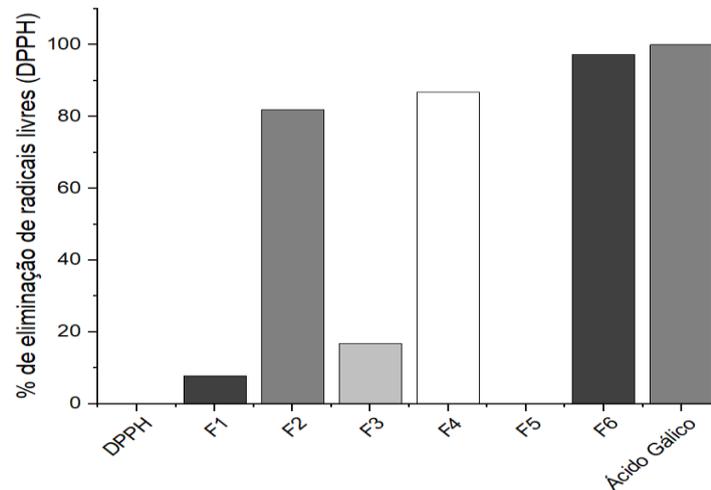
Foi utilizado este ensaio para analisar a capacidade antioxidante do ácido gálico após o ensaio de liberação do ativo da formulação da matriz polimérica. O objetivo foi analisar se após a incorporação e liberação das propriedades, o ácido gálico se mantém com atividade antioxidante. É possível observar na Figura 28 os resultados do ensaio de DPPH. Os dados foram obtidos através da equação a seguir:

$$\% CRL = \frac{Abs\ Controle - Abs\ Amostra}{Abs\ Controle} \times 100$$

Onde CRL é a captura de radicais livres, Abs Controle é a absorbância do radical de DPPH em etanol e Abs amostra é a absorbância do radical DPPH + Solução da amostra após a liberação do Ácido Gálico.



Figura 28 - Redução dos radicais de DPPH nas amostras



Fonte: Autoria própria, 2023.

Nota-se na Figura 28 a redução dos radicais de DPPH nas soluções da liberação das amostras F2, F4 e F6, todas continham o ácido gálico, com valores superiores a 80% de captura de radicais livres. Estes resultados demonstram que o ácido gálico se mantém ativo e estável independente da incorporação na matriz híbrida polimérica. É notório que a matriz que não tem o ativo incorporado não apresenta atividade antioxidante satisfatória. A redução do radical DPPH para a solução da amostra F3 pode ser atribuída a presença de persulfato de potássio, agente utilizado para reticulação polimérica.



7. Conclusão e considerações finais

De acordo com o exposto, é notório que foi possível construir matrizes poliméricas contendo o Ácido Gálico com sucesso. Dentre as matrizes desenvolvidas, aquelas que continham o Ácido Gálico juntamente os polímeros PVA/PVP e híbridos siloxano-poliéter apresentaram grande potencial para abrigar o fármaco e o liberá-lo sem que houvesse degradação estrutural da matriz. Também ficou clara a necessidade da associação das tecnologias poliméricas. Ademais, a atividade antioxidante foi satisfatória, indicando a manutenção dessa propriedade para o Ácido gálico quando incorporado nas matrizes. No entanto, ainda serão necessários testes de resistência, sensibilidade na pele e de calor, por exemplo, para que de fato tais matrizes possam ser utilizadas em aplicações farmacêuticas.



8. Bibliografia

ALVES, Aline de Cristo Soares; MAINARDES, Rubiana Mara; KHALIL, Najeh Maissar. Nanoencapsulation of gallic acid and evaluation of its cytotoxicity and antioxidant activity. **Materials Science And Engineering: C**, [S.L.], v. 60, p. 126-134, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2015.11.014>.

ANDERSON, Bryan. **Sistema Tegumentar - Volume 4**. Grupo GEN, 2014. *E-book*. ISBN 9788595150423. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150423/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

BADHANI, Bharti; SHARMA, Neha; KAKKAR, Rita. Gallic acid: a versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications. **Rsc Advances**, [S.L.], v. 5, n. 35, p. 2754027557, 2015. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/c5ra01911g>.

BADAWI, Ali. Engineering the optical properties of PVA/PVP polymeric blend in situ using tin sulfide for optoelectronics. *Applied Physics A*, Alemanha, v. 126, n. 5, p. 1-12, 10 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00339-020-03514-5>.

BRUM, Lucimar F S.; ROCKENBACH, Liliana; BELLICANTA, Patricia L. *Farmacologia básica*. Porto Alegre: Grupo A, 2018. *E-book*. ISBN 9788595025271. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595025271/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

CHOI, Soo-Jeong; LEE, Jung-Hee; LEE, Young-Hee; HWANG, Dae-Youn; KIM, Han-Do. Synthesis and properties of polyurethane-urea-based liquid bandage materials. **Journal Of Applied Polymer Science**, [S.L.], v. 121, n. 6, p. 3516-3524, 12 abr. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/app.34135>.

COMINO-SANZ, Inés María; LÓPEZ-FRANCO, María Dolores; CASTRO, Begoña; PANCORBOHIDALGO, Pedro Luis. The Role of Antioxidants on Wound Healing: a review of the current evidence. *Journal Of Clinical Medicine*, [S.L.], v. 10, n. 16, p. 3558, 13 ago. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10163558>.

CONGRESSO BRASILEIRO DE POLÍMEROS, 9., 2007, Campina Grande (Paraíba). Anais.



OLIVEIRA, MARIA J. A et al. HIDROGÉIS DE POLI (ÁLCOOL VINÍLICO) /POLI (N-2- PIRROLIDONA) PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACO. PB: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE POLÍMEROS, 2007.

DASH, Suvakanta et al. KINETIC MODELING ON DRUG RELEASE FROM CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS. *Acta Poloniae Pharmaceutica: Drug Research, India*, v. 67, n. 3, p. 217-223, maio 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20524422/>. Acesso em: 27 out. 2023.

DAS, P., RAY, S. K., KUILA, S. B., et al., 2011, "Systematic choice of crosslinker and filler for pervaporation membrane : A case study with dehydration of isopropyl alcohol - water mixtures by polyvinyl alcohol membranes", *Separation and Purification Technology*, v. 81, n. 2, pp. 159-173

GAMBA, Mônica A.; PETRI, Valéria; COSTA, Mariana Takahashi F. **Feridas - Prevenção, Causas e Tratamento**. Grupo GEN, 2016. *E-book*. ISBN 9788527729567. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527729567/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

GONG, Xiaojie; HU, Jiangning. Construction of double network hydrogels using agarose and gallic acid with antibacterial and anti-inflammatory properties for wound healing. **International Journal Of Biological Macromolecules**, [S.L.], v. 227, p. 698-710, fev. 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.12.085>.

Hassani, A., Azarian, M.M.S., Ibrahim, W.N. et al. Preparation, characterization and therapeutic properties of gum arabic-stabilized gallic acid nanoparticles. **Sci Rep** 10, 17808 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71175-8>.

HIRATSUKA, Renato Satoshi; SANTILLI, Celso Valentim; PULCINELLI, Sandra Helena. O processo sol-gel: Uma visão físico-química. **Química Nova**, São Paulo, v. 2, n. 18, p. 171-179, 1995.

JULINOVÁ, Markéta; VAŇHAROVÁ, Ludmila; JURČA, Martin. Water-soluble polymeric xenobiotics – Polyvinyl alcohol and polyvinylpyrrolidone – And potential solutions to environmental issues: a brief review. **Journal Of Environmental Management**, [S.L.], v. 228, p. 213-222, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.09.010>.

Jr., Loyd V., A. et al. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Disponível em: *Minha Biblioteca*, (9th edição). Grupo A, 2013. Acesso em: 09 maio 2023.

KORSMEYER, Richard W.; GURNY, Robert; DOELKER, Eric; BURI, Pierre; PEPPAS, Nikolaos A.. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal Of Pharmaceutics*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 25-35, maio 1983. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173\(83\)90064-9](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5173(83)90064-9)



KURAHASHI, Toshihiro; FUJII, Junichi. Roles of Antioxidative Enzymes in Wound Healing. **Journal Of Developmental Biology**, Yamagata, v. 3, n. 2, p. 57-70, 27 abr. 2015. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jdb3020057>

LAKOURAJ, Moslem Mansour; TAJBAKSH, Mahmood; MOKHTARY, Masoud. Synthesis and Swelling Characterization of Cross-linked PVP/PVA Hydrogels. *Iranian Polymer Journal*, Babolsar, v. 12, n. 14, p. 1022-1030, nov. 2004.

MA, Yufei; YAO, Jingxuan; LIU, Qian; HAN, Ting; ZHAO, Jiping; MA, Xiaohua; TONG, Yingmu; JIN, Guorui; QU, Kai; LI, Baoqiang. Liquid Bandage Harvests Robust Adhesive, Hemostatic, and Antibacterial Performances as a First-Aid Tissue Adhesive. **Advanced Functional Materials**, [S.L.], v. 30, n. 39, p. 2001820, 12 ago. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/adfm.202001820>.

MANSUR, A. A. P., MANSUR, H. S., ORE, R. L., 2004, "Characterization of poly (vinyl alcohol)/ poly (ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy", v. 45, pp. 7193-7202.

MARTINS, Cibéli; HIGAKI, Natasha Tiemi Fabri; MONTRUCCHIO, Deise Prehs; OLIVEIRA, Camila Freitas de; GOMES, Mona Lisa Simionatto; MIGUEL, Marilis Dallarmi; MIGUEL, Obdulio Gomes; ZANIN, Sandra Maria Warumby; DIAS, Josiane de Fátima Gaspari. Development of W1/O/W2 emulsion with gallic acid in the internal aqueous phase. **Food Chemistry**, [S.L.], v. 314, p. 126174, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126174>.

MARTÍ, Meritxell; MARTÍNEZ, Vanessa; CARRERAS, Núria; ALONSO, Cristina; LIS, Manuel José; PARRA, José Luis; CODERCH, Luisa. Textiles with gallic acid microspheres: in vitro release characteristics. *Journal Of Microencapsulation*, [S.L.], v. 31, n. 6, p. 535-541, 3 abr. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/02652048.2014.885605>.

MENDES, Juliana Fernandes; OSHIRO, João Augusto; SILVA, Camila Garcia da; CHIAVACCI, Leila Aparecida. Synthesis of ureasil-polyether film forming materials by using environmentally friendly solvent. *Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicadas - Rcfba*, [S.L.], v. 42, p. 110, 2021. Editora Cubo. <http://dx.doi.org/10.4322/2179-443x.0730>

MOHAMMED, Mervat I.; ABDEL-WAHAB, Mohamed Sh.. Structural, Optical, and Electrical Investigations of Nd₂O₃-Doped PVA/PVP Polymeric Composites for Electronic and Optoelectronic Applications. **Polymers**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 1351, 8 mar. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/polym15061351>



MOLINA, Eduardo F.; JESUS, Celso R. Nogueira; CHIAVACCI, Leila A.; PULCINELLI, Sandra H.; BRIOIS, Valérie; SANTILLI, Celso V.. Ureasil–polyether hybrid blend with tuneable hydrophilic/hydrophobic features based on U-PEO1900 and U-PPO400 mixtures. **Journal Of Sol-Gel Science And Technology**, [S.L.], v. 70, n. 2, p. 317-328, 20 fev. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10971-014-3300-1>

National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Gallic Acid, CID = 370. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gallic-Acid>. Acesso em: 23 maio 2023.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. N-Vinyl-2-pyrrolidone, CID = 6917. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gallic-Acid>. Acesso em: 23 maio 2023.

National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Vinyl alcohol, CID = 11199. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gallic-Acid>. Acesso em: 23 maio 2023.

OLIVEIRA, Beatriz Sencovici de. **ESTUDO DE LIBERAÇÃO CONTROLADA COM SECNIDAZOL**. 2022. 46 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022. Disponível em: https://monografias.ufop.br/bitstream/35400000/3906/1/MONOGRAFIA_EstudoLiberacaoControlada.pdf. Acesso em: 10 set. 2023.

OSHIRO JUNIOR, João Augusto; CARVALHO, Flávia Chiva; SOARES, Christiane Pienna; CHORILLI, Marlus; CHIAVACCI, Leila Aparecida. Development of Cutaneous Bioadhesive Ureasil-Polyether Hybrid Films. **International Journal Of Polymer Science**, [S.L.], v. 2015, p. 17, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/727324>

ORTIZ, Danae Gonzalez; NOUXET, Morgan; MARÉCHAL, William; LORAIN, Olivier; DERATANI, André; POCHAT-BOHATIER, Céline. Immobilization of poly(vinyl pyrrolidone) in Polysulfone Membranes by Radically-Initiated Crosslinking Using Potassium Persulfate. **Membranes**, [S.L.], v. 12, n. 7, p. 664, 28 jun. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/membranes12070664>

REDDY, Narendra; REDDY, Roopa; JIANG, Qiuran. Crosslinking biopolymers for biomedical applications. **Trends In Biotechnology**, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 362-369, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.03.008>.

REENA; KUMAR, Abhinav; MAHTO, Vikas; CHOUBEY, Abhay Kumar. Synthesis and characterization of cross-linked hydrogels using polyvinyl alcohol and polyvinyl pyrrolidone and their blend for water shut-off treatments. **Journal Of Molecular Liquids**, [S.L.], v. 301, p. 112472, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112472>.

SABZI, Mohammad; AFSHARI, Mohammad Javad; BABA AHMADI, Masoud;



SHAFAGH, Nima. PH-dependent swelling and antibiotic release from citric acid crosslinked poly(vinyl alcohol) (PVA)/nano silver hydrogels. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, [S.L.], v. 188, p. 110757, abr. 2020. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110757>.

SANTANA, Daiani Coelho Pereira de. DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE UM SISTEMA FORMADOR DE FILME COM ÁCIDO TRANEXÂMICO. 2020. 58 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, 2020

SANTOS, Mac-Kedson Medeiros Salviano. **ESTUDO DE NANOCOMPÓSITOS HÍBRIDOS SILOXANOPOLIÉTER COM POTENCIAL APLICAÇÃO COMO MATRIZES MAGNETO-RESPONSIVAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS**. 2021. 94 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Brasília, 2021.

SANTOS, Mac-Kedson Medeiros Salviano; SOUSA, Marcelo Henrique; CHAKER, Juliano Alexandre. Drug dual-release matrix properties and the correlations with nanostructure aggregation kinetics for siloxane-polyether/hydrogel nanocomposites. *Rsc Advances*, [S.L.], v. 11, n. 7, p. 3863-3869, 2021. Royal Society of Chemistry (RSC).
<http://dx.doi.org/10.1039/d0ra08270h>.

SASITHORNSONTI, S.-A. R. Y., 2013, "Chemical Crosslink Degradable PVA Aqueous Solution by Potassium Persulphate", pp. 472-478.

SAU, Sanjib; PANDIT, Subhankar; KUNDU, Sarathi. Crosslinked poly (vinyl alcohol): structural, optical and mechanical properties. *Surfaces And Interfaces*, [S.L.], v. 25, p. 101198, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surfin.2021.101198>.

SILVA, Camila Garcia da. **Membranas híbridas do tipo ureasil-poliéter contendo glicose para futura aplicação em regeneração óssea**. 2022. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2022. Disponível em:
https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/216793/silva_cg_me_arafcf_int.pdf?sequen ce=3&isAllowed=y. Acesso em: 21 jun. 2023.

SILVA, Josany Saibrosa da; VILARINHO, Ana Cristina Sousa Gramoza; BARUD, Hernane da Silva; SILVA FILHO, Edson Cavalcanti da; NUNES, Livio Cesar Cunha. Utilização de argilas fibrosas e tubulares para a liberação modificadas de fármacos: uma revisão. *Matéria*, Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 204-212, mar. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1517-707620160001.0018>.

SINGHA, N. R., PARYA, T. K., RAY, S. K., 2009, "Dehydration of 1,4-dioxane by pervaporation using filled and crosslinked polyvinyl alcohol membrane", v. 340, pp. 35-44.

SON, Gi-Ho; LEE, Beom-Jin; CHO, Cheong-Weon. Mechanisms of drug release from advanced drug formulations such as polymeric-based drug-delivery systems



and lipid nanoparticles. *Journal Of Pharmaceutical Investigation*, [S.L.], v. 47, n. 4, p. 287-296, 3 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC.

NOORMOHAMMAD, Shareef; MADHURI, W.. Structural, morphological, dielectric and tensile properties of BaTiO₃-doped PVA/PVP polymer blend nanocomposites. *Polymer Bulletin*, [S.L.], v. 80, n. 3, p. 2389-2412, 12 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00289-022-04146-w>

THANYACHAROEN, T.; CHUYSINUAN, P.; TECHASAKUL, S.; NOOEAI, P.; UMMARTYOTIN, S.. Development of a gallic acid-loaded chitosan and polyvinyl alcohol hydrogel composite: release characteristics and antioxidant activity. *International Journal Of Biological Macromolecules*, [S.L.], v. 107, p. 363-370, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.09.002>

TEODORESCU, Mirela; BERCEA, Maria; MORARIU, Simona. Biomaterials of PVA and PVP in medical and pharmaceutical applications: perspectives and challenges. *Biotechnology Advances*, [S.L.], v. 37, n. 1, p. 109-131, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.008>.

Xiaoyu-Chen; MCMAHON, Rebecca E.. Grand challenge in Biomaterials-wound healing. *Regenerative Biomaterials*, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 127-128, 8 mar. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/rb/rbw015>.

YANG, Dong; MOH, Sang; SON, Dong; YOU, Seunghoon; KINYUA, Ann; KO, Chang; SONG, Miyoung; YEO, Jinhee; CHOI, Yun-Hee; KIM, Ki. Gallic Acid Promotes Wound Healing in Normal and Hyperglucidic Conditions. *Molecules*, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 899, 8 jul. 2016. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21070899>.

ZHAO, Mengchan; TANG, Zuwu; ZHANG, Xiaohui; LI, Zhipeng; XIAO, He; ZHANG, Min; LIU, Kai; NI, Yonghao; HUANG, Liulian; CHEN, Lihui. A self-healing, stretchable, and conductive Poly(N-vinylpyrrolidone)/gallic acid composite hydrogel formed via hydrogen bonding for wearable electronic sensors. *Composites Science And Technology*, [S.L.], v. 198, p. 108294, set. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compscitech.2020.108294>.

ZENG, Hua; YING, Zheng-Ran; LUO, Xiong; TAN, Shuo; LIU, Xiao-Hao; ZHAO, Xin-Yu; HE, Shi-Sheng; CHEN, Feng; KULAK, Anatoly I.; LU, Bing-Qiang. Gallic acid-modified bioglass with combined photothermal and antibacterial effects for the regeneration of infected diabetic wound. *Composites Part B: Engineering*, [S.L.], v. 257, p. 110668, maio 2023. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.compositesb.2023.110668>



Universidade de Brasília

Faculdade de Ceilândia – FCE/ UnB

Curso de Farmácia

ZYOUD, Samer H.; ALMOADI, Ali; ALABDULAAL, Thekayat H.; ALQAHTANI, Mohammed S.;
HARRAZ, Farid A.; AL-ASSIRI, Mohammad S.; YAHIA, Ibrahim S.; ZAHRAN, Heba Y.;