

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta **Tese** será disponibilizado somente a partir de 17/12/2023.



UNESP- UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio Mesquita Filho"



FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Maurício Palmeira Chaves de Souza

**Micropartículas gastrorretentivas de curcumina constituídas por
hidroxipropilmetilcelulose e quitosana aplicadas ao tratamento de úlceras
gástricas**

ARARAQUARA – SP

2021



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio Mesquita Filho”



FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA

Maurício Palmeira Chaves de Souza

Micropartículas gastrorretentivas de curcumina constituídas por hidroxipropilmetilcelulose e quitosana aplicadas ao tratamento de úlceras gástricas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Co-orientadoras: Profa. Dra. Taís Maria Bauab e Profa. Dra. Andréia Bagliotti Meneguim

ARARAQUARA – SP

2021

S731m Souza, Mauricio Palmeira Chaves de.
Micropartículas gastrorretentivas de curcumina constituídas por hidroxipropilmetilcelulose e quitosana aplicadas ao tratamento de úlceras gástricas / Rodrigo Passos Evangelista. – Araraquara: [S.n.], 2019.
141 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Marlus Chorilli.
Coorientadora: Taís Maria Bauab.
Coorientadora: Andréia Bagliotti Meneguim.

1. Micropartículas. 2. Curcumina. 3. Liberação gastroretentiva. 4. Liberação controlada. 5. Geleificação Ionotrópica. 6. Liofilização. I. Chorilli, Marlus, orient. II. Bauab, Taís Maria, coorient. III. Meneguim, Andréia Bagliotti, coorient. IV. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Micropartículas gastrorretentivas de curcumina constituídas por hidroxipropilmetilcelulose e quitosana aplicadas ao tratamento de úlceras gástricas

AUTOR: MAURÍCIO PALMEIRA CHAVES DE SOUZA

ORIENTADOR: MARLUS CHORILLI

COORIENTADORA: TAIS MARIA BAUAB

COORIENTADORA: ANDRÉIA BAGLIOTTI MENEGUIN

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Virtual)

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP Araraquara

Profa. Dra. MARISA MASUMI BEPPU (Participação Virtual)

Departamento de Engenharia de Materiais e Bioprocessos / Faculdade de Engenharia Química da Unicamp

Profa. Dra. LETÍCIA CRUZ (Participação Virtual)

Departamento de Farmácia Industrial / Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. ANDRÉ AUGUSTO GOMES FARACO (Participação Virtual)

Departamento de Produtos Farmacêuticos / Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Dra. CLELIA AKIKO HIRUMA LIMA (Participação Virtual)

Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Araraquara, 17 de dezembro de 2021

DADOS CURRICULARES

Maurício Palmeira Chaves de Souza

Nascido a 27 de setembro de 1989, natural da cidade de Salvador, estado da Bahia.

Filho de Mary da Silva Palmeira e José Chaves de Souza

Graduou-se em farmácia pela universidade do estado da Bahia em 2015, tornou-se mestre em ciência e tecnologia de Alimentos pela universidade federal de Viçosa em 2018 e tornou-se doutor em ciências farmacêuticas pela universidade estadual paulista em 2021.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Deus e aos Orixás, que sempre me guiaram e iluminaram meus caminhos com felicidade, saúde, tranquilidade, disposição e bons amigos. Falando em bons amigos e sorte, gostaria de agradecer aos professores Marlus, Andréia e Taís Bauab por ter me aceitado como aluno de doutorado e terem me orientado com tanto carinho e atenção, sem ao menos me conhecer. Ainda sobre amigos, gostaria de agradecer à presença e o prazer do convívio com Leonardo Miziara, Fernanda Boni, Víctor Hugo, Gabriela Correa, Paula Scanavez, Denis Godoi, Franciele Baveloni, Maria Palmira Gremião, Leda Robusti, Izabelle Siqueira, Laura Tobias, Camila Pinheiro, e todos os alunos da graduação que conheci.

A ciência deve ser encarada como um bem comum a todos e ela deve pertencer a todos, sem barreiras sociais, linguística e econômicas, por isso agradeço a todos que de alguma forma objetivam tornar público este bem.

Aos órgãos de fomento, CNPq, Fapesp e em especial à Capes, pela bolsa concedida (código de financiamento 001).

Aos meus pais, pela dedicação, sacrifício, esforço para que eu pudesse ter o que nunca tiveram.

Gostaria de deixar um agradecimento especial à Dra. Natalia Naddeo e à farmácia Bothanica.

Em especial, gostaria de agradecer à Fernanda de Melo, por ter me incentivado sempre a dar o meu melhor e segurar minha cabeça sonhadora no chão.

Um agradecimento, aos sempre presente amigos (irmãos) de Salvador, que nunca me permitiram desistir dos meus sonhos: Léo, Ângelo, Rafael, Walkston, Alexandre, Islam.

À toda equipe do laboratório de tecnologia farmacêutica, em especial à Larissa Spósito e Bruna Furquin, pela árdua tarefa de me ajudar e ensinar a realizar os experimentos *in vivo*.

Um muito obrigado para o Senhor Paulo da portaria do prédio pelas conversas e excelentes conselhos sobre a vida.

Em especial ao colega de trabalho e mais novo amigo, Everton Miranda, por toda ajuda, ensinamentos e gentileza/humildade em compartilhar tanto conhecimento comigo e à Claudia Bueno, coordenadora de P&D dos Laboratórios Aché, por ter acreditado em alguém sem experiência e confiado na minha capacidade de aprender e me adaptar. E aos Laboratórios Aché, que é o local que me permite evoluir profissionalmente e pessoalmente, permitindo o desempenho das minhas funções com dignidade e alegria.

Por fim, a todos que porventura eu tenha esquecido de mencionar, especialmente àqueles que de alguma forma me enviaram boas intenções para que o trabalho fosse concluído.

EPÍGRAFE

“O mundo me é dado apenas uma vez, não como um registro e sim como uma percepção. Sujeito e objeto são apenas um. A barreira entre eles não pode ser discriminada, porque essa barreira não existe.”

Erwin Schrödinger

ABSTRACT

Gastric ulcers are pathologies caused by bacteria or use of medication, especially non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDs). The lack of treatment for this condition can lead to aggravation of the lesion and cause gastric cancer. Curcumin is a natural compound extracted from the rhizomes of the long turmeric plant and has been used in traditional Indian medicine for many centuries. However, due to its low solubility in aqueous media, its use is limited. The treatment of gastric diseases requires the drug remains in contact with the stomach mucosa, but the permanence time of pharmaceutical forms is impaired by the time of gastric emptying, which is about 2 h. One strategy that can be used to circumvent these limitations is the use of a gastro-retentive and controlled-release systems with targeting to the stomach. In this regard, the development of polymeric microparticles using mucoadhesive polymers such as hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and chitosan (CS), capable of controlling the release of drugs and triggering the release only in acidic media can be extremely advantageous. Thus, the aim of this study was to develop and characterize polymeric microparticles prepared by ionotropic gelation from CS/HPMC and sodium tripolyphosphate (TPP) for gastroretentive delivery of curcumin and to evaluate its in vivo antiulcer potential. The microparticles formulation could be selected using a quality by design methodology through ionotropic gelation and lyophilization processes. Microparticles were spherical in shape and show diameter between 620 and 820 μm . Scanning electron microscopy shows that particles containing curcumin have large pores in their interior, while those without curcumin present uniformity throughout their matrix. Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) indicated as the main polymeric interaction regions; X-Rays Diffraction (XRD) was able to show that the microencapsulation process led to amorphization of curcumin. The encapsulation efficiency was greater than 50% and microparticles completely released curcumin after 24h, while the lyophilized ones had higher release rates than non-lyophilized ones, which showed the impact of the drying process. The same behavior was observed in liquid absorption tests. Thermal and gravimetric analyzes showed changes in the structure of polymers and curcumin and confirmed a polymeric interaction, mainly through hydrogen bonds and van der Waals forces. Mucoadhesion analysis showed that all microparticles obtained presented adhesion in the mucin disc. Results of the in vivo study point in the direction that these systems are promising tools in the prevention of gastric lesions associated with NSAID use, presenting index of gastroprotection almost same omeprazole. From these results, developed MPs can be explored as a controlled release system of drugs with triggering mechanisms to acidic environments, with potential for application in gastroprotection, especially in patients that use NSAID chronically.

Keywords: Microparticles; Curcumin; gastroretentive drug release; Ionotropic Gelation, Lyophilization.

RESUMO

As úlceras gástricas são patologias causadas por bactérias ou uso de medicamentos especialmente os antiinflamatórios não esteroidais (AINES), sendo que a falta de tratamento dessa condição pode levar ao agravamento da lesão e até mesmo ao câncer gástrico. A curcumina é um composto natural obtido a partir dos rizomas da planta *Curcuma longa* e é utilizada na medicina tradicional indiana há muitos séculos. Entretanto, por apresentar baixa solubilidade em meios aquosos, seu uso é limitado. Arelado a isso, o tratamento de doenças gástricas demanda que o fármaco permaneça em contato com a área, porém o tempo de permanência de formas farmacêuticas convencionais neste órgão é limitado pelo tempo de esvaziamento gástrico, que é de cerca de 2h. Uma estratégia que pode ser utilizada para contornar essas limitações é o uso de um sistema de entrega gastrorretentivo, mucoadesivo e de liberação controlada para o estômago. Nesse sentido, o desenvolvimento de micropartículas poliméricas utilizando polímeros mucoadesivos, capazes de controlar a liberação de fármacos e permitir que essa liberação somente aconteça em meios ácidos, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e a quitosana, pode ser extremamente vantajosa. Assim, o objetivo desse estudo foi desenvolver e caracterizar micropartículas poliméricas constituídas de quitosana e HPMC para veiculação de curcumina e avaliar *in vivo* o seu potencial antiúlcera. As micropartículas puderam ser selecionadas usando uma metodologia de ‘*quality by design*’, as quais foram obtidas por meio de geleificação ionotrópica e processo de liofilização. As micropartículas apresentaram forma esférica e exibiam diâmetros entre 620 e 820 µm. A microscopia eletrônica de varredura mostrou que as partículas contendo curcumina possuem grandes poros em seu interior, enquanto aquelas sem curcumina apresentam uniformidade em todo o seu interior. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) indicada como as principais regiões de interação polimérica; A difração de raios-X (DRx) foi capaz de mostrar que o processo de microencapsulação levou à amorfização da curcumina. A eficiência de encapsulação foi superior a 50% e as micropartículas liberaram completamente a curcumina após 24h, enquanto as liofilizadas apresentaram maiores taxas de liberação do que as não liofilizadas, o que evidenciou o impacto do processo de secagem. O mesmo comportamento foi observado nos testes de absorção de líquidos. As análises térmicas e gravimétricas mostraram que mudanças na estrutura dos polímeros e do curcumina e confirmaram uma interação polimérica, por meio majoritariamente de ligações de hidrogênio e forças de van der Waals. A análise de mucoadesão mostraram que todas as micropartículas obtidas apresentaram adesão no disco de mucina. E os resultados do estudo *in vivo* apontam na direção de que esses sistemas são ferramentas promissoras na prevenção de lesões gástricas associadas ao uso de AINES, apresentando índice de gastroproteção semelhante à conferida pelo omeprazol. A partir desses resultados, os MPs desenvolvidos podem ser

explorados como um sistema de liberação controlada de fármacos com mecanismo duplo, um desencadeado pela presença de ácidos, destinados à liberação gastroespecífica e outro mucoadesivo, com potencial para aplicação em gastroproteção, principalmente em pacientes que fazem uso crônico de AINES.

Palavras-chave: Micropartículas; Curcumina; Liberação gastroretentiva; Liberação controlada; Geleificação Ionotrópica, Liofilização.

SUMÁRIO

1.	Introdução e Justificativa	13
1.2.	Curcumina	21
1.3.	Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC).....	24
1.4.	Quitosana.....	25
1.5.	Micropartículas poliméricas como sistema de entrega de fármacos.	27
1.6.	Quality by design (QbD)	30
2.	Objetivos	33
2.1.	Objetivos específicos.	33
3.	Materiais e Métodos	34
3.1.	Principais Materiais:.....	34
3.2.	Obtenção das MPs.....	Erro! Indicador não definido.
3.2.1.	<i>Determinação da condição de obtenção das MPs</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.2.2.	<i>Otimização das Micropartículas</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.	Caracterização das Micropartículas	Erro! Indicador não definido.
3.3.1.	<i>Tamanho médio e circularidade.</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.2.	<i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV).</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.3.	<i>Revalidação da metodologia de quantificação por cromatografia líquida de alta eficiência</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.4.	<i>Análise de interações via espectroscopia na região do infra-vermelho com transformada de Fourier (FTIR).</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.5.	<i>Difração de Raios-X.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.6.	<i>Análises de termogravimétricas DSC/TG.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.7.	<i>Eficiência de encapsulação e Teor</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.8.	<i>Absorção de Líquidos</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.9.	<i>Estudo de liberação in vitro da CUR a partir das MPs QS/HPMC e determinação das condições sink da curcumina no meio de liberação.....</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.10.	<i>Estudo de Mucoadesão in vitro</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
3.3.11.	<i>Ensaio de ação gastroprotetora in-vivo</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	Erro! Indicador não definido.
4.1. Obtenção das Micropartículas	Erro! Indicador não definido.
4.1.1. <i>Delineamento experimental e otimização das MPs</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2. Caracterização do sistema	Erro! Indicador não definido.
4.2.1. <i>Tamanho e Circularidade</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.2. <i>Microscopia eletrônica de varredura (MEV)</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.3. <i>Revalidação de metodologia para quantificação de curcumina por HPLC.</i> ..	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.4. <i>Análise de interações via espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.5. <i>Difração de raios-X</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.6. <i>Análises de termogravimétricas DSC/TG</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.7. <i>Eficiência de encapsulação e teor</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.8. <i>Absorção de Líquidos</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.9. <i>Estudo de liberação in vitro da curcumina a partir de micropartículas gastroretentivas.</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
4.2.11. <i>Ensaio do efeito gastroprotetor in-vivo</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i>
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	Erro! Indicador não definido.
ANEXOS e MATERIAL SUPLEMENTAR	Erro! Indicador não definido.
Referências:.....	36

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Representação da estrutura molecular da quitosana 18
- Figura 2. Estruturas moleculares a) hidroxipropilmetilcelulose e b) curcumina..... 19
- Figura 3. Representação gráfica da produção das MPs..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 4. Representação gráfica das médias dos tamanhos das micropartículas formadas... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5. Análise da componente mais importante sobre a formação das MPs..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 6. Representação gráfica das médias dos tamanhos das micropartículas formadas, agrupadas por Mw de CH, Concentração de TPP e Temperatura. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 7. Representação gráfica da distribuição de resíduos **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 8. Representação gráfica dos efeitos individuais das variáveis estudadas sobre o tamanho das MPs **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 9. Representação gráfica das interações dos efeitos das variáveis estudadas sobre o tamanho das MPs **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 10. Representação gráfica da predição da condição ótima de síntese de MPs a partir do modelo proposto. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 11. Representação gráfica dos efeitos individuais das variáveis estudadas sobre o tamanho das MPs **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 12. Diâmetro médio das MPs obtidas (A, B, C, D) **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 13. Micrografias das Micropartículas poliméricas (a, b, c, d)..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 14. A) Espectros de diferentes concentrações de curcumina demonstrativo da linearidade. B) Espectro de seletividade com a injeção de curcumina, tween-20, quitosana e HPMC. .. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 15. Representação gráfica da curva média de regressão e da equação utilizada para determinação da concentração de curcumina (Mg.mL⁻¹)..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 16. Espectros de FTIR com as suas respectivas deconvoluções e identificação das principais bandas (a, b, c, d, e, f). **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 17. Espectros de FTIR dos materiais e MPs com as bandas informativas identificadas..... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 18. Difractogramas dos materiais e MPs utilizados (a, b, c, d, e, f, g, h). **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 19. Termogramas analisados dos materiais e MPs. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 20. Perfil cinético e modelo ajustado para o estudo de absorção de líquidos das MPs **Erro! Indicador não definido.**

Figura 21. Percentual de líquido absorvido por cada tipo de MP em diferentes tempos. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 22. Gráficos de liberação de curcumina para MP liofilizada e não liofilizada **Erro! Indicador não definido.**

Figura 23. Modelos cinéticos melhor ajustados para o estudo de liberação de curcumina a partir das MPs liofilizadas **Erro! Indicador não definido.**

Figura 24. Modelos cinéticos melhor ajustados para o estudo de liberação de curcumina a partir das MP^s não liofilizadas **Erro! Indicador não defini**

Figura 25. Gráfico dos dados comparativos para Trabalho de adesão (esquerda) e Força mucoadesiva (direita), para as MPs. B NL- branca Não liofilizada; Cur NL-Não liofilizada contendo curcumina; B L- Branca Liofilizada; Cur L-Liofilizada contendo curcumina. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 26. Gráficos de barras e desvios para cada grupo de animais e seus tratamentos. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 27. Infográfico de comparações entre diferentes tratamentos média a média. .. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 28 Difratograma das MPs brancas sem liofilização antes do processo de suavização digital (dado não tratado)..... **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1. Relação dos valores obtidos para desenvolvimento das MPs, utilizando planejamento fatorial. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2. Parâmetros utilizados para validação. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 3. Parâmetros obtidos para avaliação da exatidão do método analítico **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 4. Parâmetros obtidos para avaliação da precisão do método analítico **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 5. Parâmetros de EE% e Teor de curcumina nas MPs **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6. Trabalho de mucoadesão e força de mucoadesão e avaliados com disco de mucina das micropartículas formadas..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 7. Sumário de dados para Teste de Grubbs..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 8. Dados removidos por serem considerados outliers pelo teste de Grubbs..... **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1. Tipos de sistemas gastrorretentivos e suas principais características. 17
- Quadro 2. Ajuste de modelos para as MPs liofilizadas contendo curcumina. **Erro! Indicador não definido.**
- Quadro 3. Ajuste de modelos para as MP não liofilizadas contendo curcumina. **Erro! Indicador não definido.**

MATERIAL SUPLEMENTAR

Material Suplementar 1. Planejamento fatorial com resultados de tamanho das MPs. As lacunas preenchidas com *, indicam que não ocorreu formação de Mps..... **Erro! Indicador não definido.**

Material Suplementar 2. Representação das médias com desvio padrão do efeito gastroprotetor em cada grupo de animais..... **Erro! Indicador não definido.**

Material Suplementar 3. ANÁLISE de variância do modelo matemático proposto para o disenvolvimento das MPs..... **Erro! Indicador não definido.**

Material Suplementar 4. Análise de variância do efeito gastroprotetor entre diferentes grupos de animais..... **Erro! Indicador não definido.**

Anexo 1. Diagrama de CQAs utilizada no desenvolvimento das MPs contendo curcumina... **Erro! Indicador não definido.**

Anexo 2. Dados de porosidade das MPs contendo curcumina (não utilizado).**Erro! Indicador não definido.**

Anexo 3. Documento de aprovação do CEUA da UNESP para a realização dos experiemtnos com animais. 36

Anexo 4. Lista de publicações realizadas durante o período de doutorado (2018-2021) **Erro! Indicador não definido.**

1. Introdução e Justificativa

A úlcera gástrica é uma doença caracterizada por lesões ulcerativas na superfície da mucosa estomacal e é um problema de saúde com impacto global (Aihara et al., 2003).

Fatores comportamentais evitáveis, como consumo excessivo de álcool e tabagismo, bem como condições relacionadas à saúde, principalmente o uso de AINES (anti-inflamatórios não esteroidais) e infecções por *Helicobacter pylori*, que são situações virtualmente inevitáveis, são as maiores causas de doenças gástricas, que podem se manifestar principalmente como gastrites e úlceras, podendo progredir para o câncer gástrico (K. Wang et al., 2021).

Os benefícios do uso de AINES para a humanidade são inegáveis, atuam no combate a inflamações, dores, febre e são parte do desenvolvimento médico que contribuíram e continuam contribuindo para a melhora da condição de saúde das pessoas. Ao longo dos anos, novas aplicações para esta classe de medicamentos tem sido testadas e implementadas, como seu efeito antitrombótico, tratamento de controle de lesão secundária após hemorragia intracerebral espontânea, dentre outras (Brunton et al., 2012; Ironside et al., 2021). Entretanto, uma das maiores limitações do uso de AINES é a sua capacidade de causar úlcera gastroduodenal e sangramento. O primeiro registro deste efeito dos AINES foi catalogado pelos estudos de Douthwaite e Lintott em 1938 (Douthwaite & Lintott, 1938).

Os AINES podem causar lesões gástricas por diversos mecanismos. Um deles é o mecanismo de irritação tóxica do epitélio, decorrente do contato direto com o epitélio estomacal. Existem três bases teórico-experimentais para suportar essa afirmação e estes mecanismos são especialmente observados em AINES com grupos ácidos carboxílicos em sua estrutura, pois estes podem romper a barreira mucosa, permitindo assim um efluxo inverso do ácido gástrico para a mucosa, causando lise nas células do epitélio gástrico. Já as espécies que não foram ionizadas são capazes de entrar nas células do epitélio gástrico, e no ambiente celular, neutro, se ionizam, exercendo pressão osmótica, causando o efluxo de íons para dentro da célula e subsequentemente água, causando finalmente a lise celular por inchaço (Fromm, 1987; Somasundaram et al., 1995).

Um outro mecanismo proposto diz respeito à maioria dos AINES, tendo grupos carboxílicos ou não. Ainda que não seja completamente aceita, é a hipótese de que os AINES podem danificar o epitélio gastroduodenal por meio do desacoplamento da fosforilação oxidativa nas células epiteliais. Vários AINES demonstraram desacoplar a respiração mitocondrial (Mahmud et al., 1997; Somasundaram et al., 1995), levando a uma depleção de ATP e, portanto, uma capacidade reduzida de regular as funções celulares normais, como a manutenção do pH intracelular. A capacidade dos AINES de desacoplarem fosforilação oxidativa também parece estar relacionada, em certa medida, a frações ácidas (tais como resíduos de ácido carboxílico), uma vez que a substituição nesses locais interfere com a capacidade desses compostos de agirem como desacopladores (Mahmud et al., 1997; Somasundaram et al., 1995). E o terceiro mecanismo proposto para a gênese da ulcera por irritantes tóxicas decorrente do contato com os AINES é a de que, estes medicamentos apresentam capacidade de diminuir a hidrofobicidade da camada de gel de muco no estômago (John L Wallace, 2000).

Goddard et al. (1987) e Lichtenberger (1995) propuseram que esta camada é uma barreira primária para dano induzido por ácido no estômago (Goddard et al., 1987; L M Lichtenberger, 1995). Eles demonstraram que a superfície do estômago é hidrofóbica e que esta hidrofobicidade pode ser reduzida por vários agentes farmacológicos. Por exemplo, mostrou-se que AINES se associam com os fosfolípidios tensoativos dentro da camada de gel de muco, reduzindo assim suas propriedades hidrofóbicas. Esses investigadores demonstraram ainda que o muco da camada de gel no estômago de ratos e camundongos que receberam AINES foi convertida de um material não molhável para um estado molhável. Este efeito persistiu por várias semanas ou meses após a cessação da administração de AINES (Goddard et al., 1987; L M Lichtenberger et al., 1995; Lenard M Lichtenberger et al., 1995).

Um outro mecanismo, talvez o mais conhecido é a inibição da cascata inflamatória, via inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) e, conseqüentemente, a síntese de prostaglandina, que no estômago inibe especificamente a prostaglandina E2, responsável pela via de sinalização que dará origem à síntese de muco protetor gástrico, ainda que o óxido nítrico possa aparecer com função parcialmente substitutiva à prostaglandinas gastroprotetoras (Brunton et al., 2012).

As prostaglandinas são também potentes vasodilatadores e a sua inibição causa redução temporária do diâmetro capilar e o tônus capilar. Sugere-se que ocorra dano ao endotélio vascular como um evento precoce após a administração de AINEs a animais experimentais (Rainsford, 1983; JOHN L Wallace et al., 1990). A correlação entre o dano vascular nos vasos do trato gastrointestinal (TGI) e as lesões gástricas encontram uma ligação no evento posterior que é a isquemia/reperfusão (D GRANGER et al., 1993), em que os neutrófilos demonstraram desempenhar um papel crítico como mediadores de lesão endotelial (Rainsford, 1983). Essa observação nos levou a examinar o possível papel da adesão de neutrófilo na patogênese da gastropatia experimental por AINEs, os quais não estão associados à gênese da lesão, mas são responsáveis pela severidade dela, já que essas células são capazes de liberar proteases e espécies reativas de oxigênio. Reside aí uma possível explicação de o porquê de substâncias antioxidantes, como a curcumina, serem capazes de proteger a mucosa gástrica de lesões induzidas por radicais livres.

Duas possíveis soluções para esta limitação são o desenvolvimento de novos AINES, o qual é custoso e leva tempo, e o uso de terapias profiláticas que evitem ou amenizem este tipo de efeito, atuando como gastroprotetores (John L Wallace, 2000).

A segunda causa levantada, relacionada à lesões gástricas, tem associação com a infecção por *H. pylori*. Trata-se de uma das mais comuns infecções bacterianas crônicas em humanos, causando doenças secundárias como gastrite, a qual sem o tratamento adequado pode progredir para úlceras gástricas, duodenais e câncer gástrico (den Hoed & Kuipers, 2020; Zagari et al., 2018). *H.pylori* é um bacilo helicoidal, gram-negativo, com presença de flagelos (JAWETZ & LEVINSON, 2005).

Por se tratar de um microrganismo altamente adaptado ao microambiente do TGI humano, é capaz de promover lesões no epitélio gástrico por meio de diferentes mecanismos. Uma característica que marca a alta adaptação desta bactéria ao hostil ambiente gástrico é a sua capacidade de produzir urease, enzima capaz de promover a degradação da uréia produzindo dióxido de carbono e amônia, alcalinizando assim o pH do meio que a bactéria se encontra, contribuindo para

manutenção de condições ótimas para o seu desenvolvimento (Madigan et al., 2016).

Desde 1997 estabeleceu-se, em consonância com a Primeira Conferência de Maastricht, o esquema terapêutico para o tratamento de infecções por *H. pylori*, composto por três fármacos, um inibidor de bomba de prótons (ex: omeprazol) e dois antibióticos, a amoxicilina e claritromicina. Entretanto, a taxa de sucesso no tratamento destas infecções situa-se em torno de 70% e, em alguns países, abaixo de 30%, taxas inferiores às estabelecidas pela OMS (Organização mundial da Saúde) para uma doença infecciosa (80%) (Gisbert et al., 2016), o que pode estar relacionado, entre outros fatores, à resistência bacteriana aos antibióticos (Kim, 2015) e ao reduzido tempo de retenção gástrica característico das formulações convencionais administradas por via oral.

Deste modo, a busca por novas alternativas terapêuticas e sistemas de liberação inovadores se torna premente. Dentre os avanços no campo da farmacotécnica e tecnologia farmacêutica, os sistemas gastrorretentivos podem ser considerados como uma importante estratégia para otimização do tratamento de infecções no TGI relacionadas ou não ao *H. pylori*.

Sistemas gastrorretentivos são formas farmacêuticas orais de liberação prolongada que apresentam maior tempo de retenção no estômago, promovendo o aumento de absorção e biodisponibilidade de fármacos, a adesão ao tratamento e redução da toxicidade (Rosen et al., 2017). A absorção de fármacos pelo TGI, bem como a ação de fármacos que atuam localmente nesta região, se torna por vezes insatisfatória devido às variações do tempo de retenção (Nayak; Maji; Das, 2010). Assim, formas farmacêuticas que permaneçam por mais tempo no TGI tornam-se vantajosas para veiculação de fármacos pouco solúveis, pois à medida que o conteúdo (fluido) gástrico saturado de fármaco é removido pelo esvaziamento gástrico, o novo fluido pode acomodar ou dissolver novas moléculas de fármaco presentes no medicamento, garantindo concentrações constantes de fármaco no órgão. Essas características indicam que estes sistemas se apresentam como uma opção viável para o tratamento de úlceras gástricas, condição que demanda ação local dos fármacos e, portanto, quanto maior o tempo de permanência do fármaco no local, maior a efetividade do tratamento.

Diferentes tipos de sistemas gastrorretentivos podem ser obtidos alterando-se os mecanismos de gastrorretenção, como apresentado no Quadro 1.

QUADRO 1. TIPOS DE SISTEMAS GASTRORRETENTIVOS E SUAS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS.

Sistema	Características
Alta densidade	Pode ser obtido por revestimento do fármaco ou mistura com material inerte de alta densidade, de modo que apresenta densidade $\sim 1,5$ g/cm ³ . A elevada densidade forma um sedimento de longa duração no estômago.
Baixa densidade	Possuem capacidade de flutuar no conteúdo gástrico, liberando o fármaco por mais tempo. A sua baixa densidade deve-se a capacidade de aprisionar ar nos seus numerosos poros e/ou apresentar em sua constituição materiais de baixa densidade.
Mucoadesivo	Estabelecem um contato íntimo com a mucosa gástrica, aumentando o tempo de residência nesse órgão
Magnéticos	Campo magnético aplicado externamente aumenta tempo de retenção do sistema no estômago devido associação com partículas magnéticas.
Fonte: (Chugh & Nanda, 2017; Nayak, A.K.; Maji, R.; Das, 2010; Rosen et al., 2017)	

Dentre estes, destacam-se os sistemas mucoadesivos. Os sistemas mucoadesivos caracterizam-se por aderirem à mucosa gástrica aumentando assim o tempo de retenção no TGI, permitindo que os fármacos possam agir localmente e que se dissolvam ou se dispersem em maior extensão nos fluidos gástricos. (Moura et al., 2019). Físico-quimicamente, a adesão pode ser explicada como produto, inicialmente da molhabilidade e difusibilidade das cadeias poliméricas para o muco contendo mucina, nos qual essas cadeias poliméricas podem interagir por meio de interações eletrostáticas, forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio com o muco, completando o evento de adesão (Chugh & Nanda, 2017; de Souza et al., 2020; A. Kumar et al., 2015; Nayak, A.K.; Maji, R.; Das, 2010; Rosen et al., 2017)

Estes sistemas podem ser formulados utilizando polímeros ou combinação de polímeros como carbopol, quitosana, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) dentre

outros (Chugh & Nanda, 2017). Segundo Nayak *et. al.* (2009), alguns polímeros, como o HPMC, ainda podem gerar sistemas altamente porosos que, quando hidratados, formam uma barreira gel coesiva, prolongando o seu perfil de liberação.

É importante ressaltar que o muco, graças à mucina, assim como as células do epitélio gástrico, apresentam carga elétrica negativa (Varum *et al.*, 2008), de maneira que a aplicação da quitosana (Figura-1) torna-se possível, já que este biopolímero torna-se policatiônico em meios ácidos, condição fundamental para sua dispersão no meio e posterior exibição de propriedades mucoadesivas quando em contato com superfícies carregadas negativamente (Chatelet, 2001), como é o caso da mucina e do ambiente gástrico ($\text{pH} < 2$).

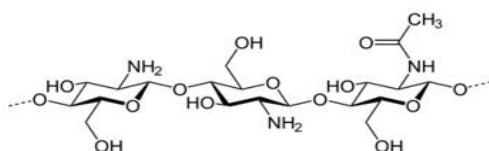


FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DA QUITOSANA

Fonte: (Teng, 2011)

A quitosana (QS) é o segundo polissacarídeo mais disponível na natureza, sendo superado apenas pela celulose (Hamed *et al.*, 2016; Revathi *et al.*, 2012). É formada por unidades de N-acetil-D-Glicosamina e D-Glicosamina, obtida a partir da desacetilação de mais de 50% dos grupos acetamido presentes na molécula da quitina, obtida majoritariamente a partir de exoesqueletos de crustáceos. Apresenta baixa toxicidade, é biocompatível e biodegradável (Robert *et al.*, 1992). QS de elevado grau de desacetilação apresentam propriedades mucoadesivas, antioxidante, antibacteriana, formadora de filmes e antidislipidemiante (Zorofchian Moghadamtousi *et al.*, 2014), além de serem capazes de liberar fármacos em meios ácidos, devido à protonação das suas cadeias e a consequente dispersão (de Souza *et al.*, 2020).

Desse modo, a aplicação da QS combinada com um outro polímero que confira diferentes características à forma farmacêutica, como é o caso da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), torna inovador o desenvolvimento de sistemas farmacêuticos mucoadesivos, de liberação controlada e especificamente dirigidos, emergindo como uma opção viável, graças à versatilidade técnico-funcional de

ambas as moléculas, como: capacidade espessante com aplicação na indústria de alimentos e farmacêutica, estabilidade em pH baixo (meio gástrico) e capacidade de formar géis (Huichao et al., 2014; M. N. V. R. Kumar, 2000; Salvador, 2017; Teng, 2011).

A HPMC, apresentada na Figura 2, é um éter de celulose dispersível em água, portanto um hidrocoloide (Osorio et al., 2011). A HPMC é um polímero com notável aplicação no desenvolvimento de sistemas gastrorretentivos, sendo também capaz de formar poros na estrutura que está contida (Auriemma et al., 2018). Comumente, este polímero é misturado com fármacos em cápsulas hidrodinamicamente balanceadas. O invólucro da cápsula se dissolve em contato com a água e a mistura intumescce formando uma camada gelatinosa espessa (Nayak et al., 2010).

Os referidos sistemas gastrorretentivos desenvolvidos a partir de QS e HPMC devem veicular e liberar eficientemente no estômago uma molécula que apresente notável ação farmacológica contra úlceras, como é o caso da curcumina apresentada na Figura 3.

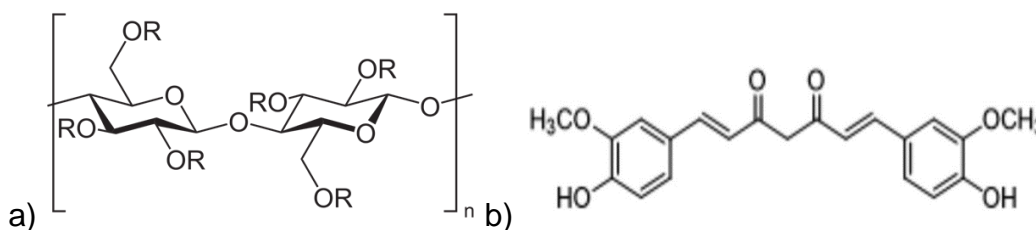


FIGURA 2. ESTRUTURAS MOLECULARES A) HIDROXIPROPILMETILCELULOSE E B) CURCUMINA.

Fonte:(Sharma et al., 2005; Wypych, 2012)

A curcumina é um composto polifenólico de baixa massa molar ($367,37 \text{ g.mol}^{-1}$) encontrado no rizoma da planta *Curcuma longa* Linn, um vegetal de origem indiana. A curcumina é uma dicetona que existe em equilíbrio ceto-enólico com seu tautômero, oficialmente denominada de (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (Sharma et al., 2005). Diversos estudos investigaram e

comprovaram uma vasta gama de atividades biológicas relacionadas com a curcumina: antioxidante, anti-inflamatória, anticâncer, antiparasitária, antiviral, tratamento de Alzheimer e ação anti-*H.pylori* (SHARMA; GESCHER; STEWARD, 2005; ZOROFCHIAN MOGHADAMTOUSI *et al.*, 2014). Em uma busca realizada na base de dados google acadêmico, utilizando o termo *antiulcer curcumin*, foram encontradas 1160 publicações entre os anos de 2020 e 2021. Uma busca refinada pelo número de citações, o trabalho realizado por (Chattopadhyay *et al.*, 2004) reforça sua ação antiúlcera.

De *et al.* (2009) demonstraram que a curcumina dissolvida em dimetilsulfoxido (DMSO) pode erradicar a infecção por *H. pylori*, em ratos, após tratamento por 7 dias, mesmo das cepas resistentes ao tratamento convencional, sem apresentar evidências de toxicidade para os animais. Adicionalmente, análises histológicas mostraram que a curcumina também exibiu ação no reparo do tecido lesado e elevada ação antiinflamatória, relacionada a cicatrização da úlcera. Contudo, o mesmo estudo evidenciou a necessidade de elevadas concentrações do ativo natural para inibição destes microrganismos, fato relacionado à baixa disponibilidade da molécula graças à reduzida solubilidade em água e ao pouco tempo de contato na região devido às variações no tempo de retenção gástrica, condições que podem ser contornadas com o uso de sistemas gastrorretentivos. Associado aos sistemas gastrorretentivos surge a possibilidade de conjugação da molécula de curcumina com a quitosana objetivando o aumento da solubilidade desta biomolécula melhorando ainda mais a eficiência das micropartículas (Saranya *et al.*, 2018)

Dada a relevância científica e epidemiológica dos impactos dessa infecção e das suas repercussões patológicas (gastrite, úlceras e câncer gástrico), o desenvolvimento de micropartículas gastrorretentivas mucoadesivas, contendo curcumina, obtidas por meio da reticulação por TPP, quitosana e HPMC, representa uma importante estratégia tecnológica para o tratamento de doenças gástricas. Espera-se que nestes sistemas, o contato entre a superfície da mucosa gástrica, negativamente carregada, e a quitosana (polcatiônica) e o HPMC hidratado, favorecerão a interação entre ambas as superfícies garantindo a adesão da micropartícula à mucosa gástrica, em que o fármaco será liberado.

Em face ao exposto, sistemas gastrorretentivos baseados em QS e HPMC contendo curcumina devem representar uma importante plataforma tecnológica para o tratamento de lesões gástricas. O desenvolvimento e estudo deste sistema liberação farmacêutica pode servir de base para a veiculação de outras moléculas com objetivo de tratar diversas doenças principalmente do TGI, mas não exclusivamente destes órgãos.

1.2. Curcumina

Classificado como um composto difenólico, apresenta na sua estrutura molecular três grupos químicos: dois sistemas de anéis aromáticos contendo grupos o-metoxifenólicos, conectados por um ligante de sete carbonos que consiste em um α,β -insaturado com uma porção β -dicetona. O momento dipolar calculado da curcumina no estado fundamental é 10,77 D. É uma molécula hidrofóbica com um valor logP de $\sim 3,0$. É quase insolúvel em água e prontamente solúvel em solventes polares como DMSO, metanol, etanol, acetonitrila, clorofórmio, acetato de etila, etc. É moderadamente solúvel em ciclohexano e hexano. O espectro de absorção da curcumina possui duas fortes bandas de absorção, uma na região do visível com máximo variando de 410 a 430 nm e outra banda na região do UV com máximo na região de 265 nm. O coeficiente de extinção molar da curcumina em metanol é $55.000 \text{ dm}^3 \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ a 425 nm. A curcumina é um ácido de Brønsted fraco, com três prótons lábeis e, conseqüentemente, três pKas foram estimados correspondendo a três equilíbrios prototrópicos (Priyadarsini, 2014)

A curcumina existe em meios líquidos, em equilíbrio entre as formas ceto e enólica, sendo que em solução predomina a forma enólica, podendo ser degradada em meios aquosos com pH alcalinos. Ambos NMR e espectrometria de absorção foram usados para estimar o pKa. O primeiro pKa na faixa de pH de 7,5 a 8,5 muda a curcumina de amarelo para vermelho.

A reatividade química e solubilidade da curcumina aniônica, ou seja, na faixa de pH básico, aumenta e esta forma de curcumina é mais solúvel em água do que a forma neutra (Priyadarsini, 2014).

Tem sido usada por séculos no oriente devido às suas propriedades farmacológicas e é também utilizada como corante alimentício. As principais alegações farmacológicas da curcumina estão relacionadas aos efeitos

antioxidantes, antiinflamatórios, antiapoptóticos, antiulcera anticâncer(Chattopadhyay et al., 2004).

Apesar de exibir grande biofuncionalidade, a biodisponibilidade oral da curcumina é considerada muito baixa, principalmente devido à má absorção e metabolismo intestinal e hepático rápido / extenso, embora o metabolismo intestinal possa ser maior que o hepático em humanos (Anand et al., 2007; Yang et al., 2008; Ireson et al., 2002). A curcumina é classificada como uma molécula de classe IV do Sistema de Classificação Biofarmacêutica com base na sua fraca solubilidade aquosa (11 ng / ml em tampão aquoso pH 5) e permeabilidade através das células epiteliais intestinais (12-14) (John et al., 2013). Mesmo com doses muito grandes (ou seja, várias quantidades de gramas), os níveis séricos de curcumina têm frequentemente estado abaixo dos limites de detecção, portanto, o cálculo de muitas propriedades farmacocinéticas em humanos permaneceu difícil e dados farmacocinéticos muito limitados estão disponíveis para humanos (Anand et al., 2007; Vareed et al., 2008). No entanto, alguns dados farmacocinéticos foram coletados para os metabólitos conjugados da curcumina (Vareed et al., 2008)

A degradação da curcumina é favorecida, em meios líquidos, à medida que o pH aumenta e em presença de luz solar. O principal grupo alvo da degradação da curcumina é a região diceto. Apesar de a literatura mostrar que a taxa com que essa degradação ocorre é elevada (90% em 30 min), algumas condições devem ser levadas em consideração. À medida que a concentração da curcumina no meio aumenta, essa taxa torna-se consideravelmente reduzida com a associação da curcumina a lipídios, lipossomas, albuminas, ciclodextrina, cucurbiturilo, tensoativos, polímeros e muitos outros sistemas macromoleculares e micro-heterogêneos. Entretanto, a fotodegradação da curcumina leva à formação de compostos como: *trans*-6(4'-hydroxy-3'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-5-hexanal, aldeído ferúlico, ácido ferúlico, feruloilmetano e vanilina, que também apresentam atividade biológica (Priyadarsini, 2014; Vareed et al., 2008).

Apesar das suas propriedades biológicas, a curcumina é uma molécula bastante instável em certas condições. A degradação sofrida por fotólise é mais problemática e pode levar a uma elevada degradação da curcumina, sendo necessário protegê-la da luz. Os produtos de degradação iniciais são formados após

5 minutos e o padrão cromatográfico obtido após 28 h em pH 8,5 é representativo para a degradação alcalina (Tønnesen & Karlsen, 1985)

A curcumina pode sofrer reações reversíveis e irreversíveis, impactando diretamente sobre as suas propriedades biológicas. Também é instável, sofrendo fotólise e degradação em meios alcalinos. Em pH <1, as soluções aquosas de diferuloilmetano apresentam uma cor vermelha que indica a forma protonada (H₄A⁺). Na faixa de pH de 1-7, a maioria das espécies de diferuloilmetano está na forma neutra (H₃A). A solubilidade em água é muito baixa nesta faixa de pH e as soluções são amarelas. Em pH > 7,5, a cor muda para vermelho. Os valores de pK_a para a dissociação dos três prótons ácidos no composto 1 (formas H₂A⁻, HA²⁻ e A³⁻) foram determinados como sendo 7,8, 8,5 e 9,0, respectivamente (Tønnesen & Karlsen, 1985)

Os principais componentes da coloração da curcumina não são particularmente estáveis à luz, especialmente em soluções. Após a fotoirradiação do composto, um produto de ciclização foi detectado, bem como produtos de decomposição, como ácido vanílico, vanilina e ácido ferúlico (Sasaki et al, 1998). Deste modo, quando se objetiva desenvolver formulações veiculando curcumina, tais sistemas devem ser projetados para maximizar a sua solubilidade e permeabilidade, bem como atentar-se com a sua instabilidade diante da luz e de valores de pH alcalinos.

1.3. Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)

A celulose é o polissacarídeo mais disponível na natureza e apresenta uma vasta gama de aplicações nos mais diversos campos.

Apesar da sua grande versatilidade, esbarra na limitação de que não se dispersa em água. Assim, muitas modificações em sua estrutura foram realizadas com intenção de se obter derivados solúveis em água, bem como com propriedades físico-químicas diferentes do biopolímero original (Sarode et al., 2013).

A celulose e seus derivados são conhecidos por apresentarem propriedades de mucoadesão. São usados em vários tipos dessas formulações, tais como formulações bucais, oculares, vaginais, nasais e transdérmicas, sozinhas ou com combinação de outros polímeros (Al-Ani et al., 2019). Os éteres de celulose usados mais recentemente em sistemas mucoadesivos incluem éteres de celulose não iônicos, tais como etilcelulose (EC), hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose (HPC), metilcelulose (MC), carboximetilcelulose (CMC) ou hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Dentre tantas modificações que outrora apresenta grande aplicabilidade na área farmacêutica destaca-se a HPMC (Knopp et al., 2016).

HPMC pode apresentar funções diferentes em formulações, dentre elas agente dispersante, emulsificante, espumante, solubilizante, estabilizador, agente suspensor (0,25-5%) e espessante (0,25-5%). Além disso, HPMC pode ser aplicado como um agente de liberação controlada e de liberação sustentada (Chadha & Bhandari, 2014).

HPMC, ou comercialmente conhecido como Hipromelose[®] é um derivado semissintético da celulose, classificado na família dos éter substituídos da celulose. Pode ser classificado de acordo com o grau de substituição em relação aos grupos metil (**MS**) e grupos hidroxipropil (**DS**). A nomenclatura dos diferentes HPMC é comumente informativa quanto ao seu grau de substituição, utilizando-se quatro dígitos após o seu nome, os dois primeiros dígitos são para designar o percentual de grupos metoxil (OCH₃) e os dois segundos representam o percentual de grupos hidroxipropil (OCH₂CH(OH)CH₃), assim: hipromelose 2208, hipromelose 2906, e hipromelose 2910. Essas variações nos graus de substituição e de massa molecular impactam diretamente sobre as propriedades de dispersibilidade, temperatura de

geleificação térmica em solução aquosa, intumescimento, difusão e taxa de liberação do fármaco (Wypych, 2012).

HPMC é um material de matriz amplamente utilizado em sistemas de administração oral controlada e as matrizes de HPMC mostram padrão de liberação sustentada por dois mecanismos, isto é, difusão e erosão da camada de gel. (Siepmann et al., 1999)

Os polímeros HPMC para a fabricação de sistemas de matriz hidrofílica estão disponíveis em vários graus de viscosidade que variam de 4000–100.000 mPa s. A viscosidade do polímero afeta a via de difusão. HPMC pode ser empregado como uma matriz para controlar a liberação de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos. Está sendo usado em comprimidos bucais de pentazocina e sistemas gastrorretentivos e sistemas de liberação cólon-específicas (Al-Tabakha, 2010; Caraballo, 2010).

HPMC também é amplamente utilizado em formas farmacêuticas orais sólidas, como aglutinante, em revestimento de filme e como matriz de liberação controlada.(Aulton & Taylor, 2017). Muitas vezes é o polímero de escolha na preparação de comprimidos de matriz hidrofílica devido à sua rápida formação de uma camada de gel forte e viscosa, que protege a matriz da desintegração e controla a taxa de liberação do medicamento.

1.4. Quitosana

A quitosana é um aminopolissacarídeo, comercialmente obtido pela desacetilação da quitina. Ainda que a maior parte da quitosana utilizada seja derivada de uma reação de desacetilação de um polissacarídeo precursor, a quitosana é um biopolímero e não deve ser classificada como um material semissintético, visto que é também encontrada em algumas espécies de leveduras e fungos filamentosos que contêm complexos de glucana com quitina ou quitosana em suas paredes celulares e septos (Kumari & Kishor, 2020; Muzzarelli et al., 2012).

Estruturalmente, a quitosana é formada por unidades de N-acetil-D-glicosamina e D-glicosamina, a primeira em menor número do que a segunda, ligadas por ligações glicosídicas (Ferreira et al., 2020).

Do ponto de vista físico-químico, as propriedades da quitosana são regidas, majoritariamente, pelo tamanho e a proporção das unidades monoméricas presentes

na cadeia deste biopolímero. Segundo Rinaudo (2006), relaciona-se três parâmetros como fundamentais a se considerar quando se deseja entender o comportamento da quitosana. O primeiro é a massa molecular (M_w), que está relacionada diretamente ao tamanho da cadeia polimérica e o segundo é o grau de desacetilação (GD), que se relaciona com a proporção dos grupos amina em relação aos grupos acetamida. A terceira propriedade é derivada das duas anteriores, que é a sua solubilidade em meio aquoso apenas quando estão acidificados (Rinaudo, 2006).

Devido à elevada presença de grupos amino na sua estrutura molecular, a quitosana comporta-se como uma base fraca ($pK_a < 6,5$), em meios aquosos acidificados, sendo capaz de atuar como um acceptor de prótons (H^+). Quando protonados, os grupos amino exibem elevada densidade de cargas elétricas positivas. Isso promove uma repulsão eletrostática entre as cadeias antes associadas por meio de ligações de hidrogênio intermoleculares e as unidades monoméricas dentro da mesma cadeia, sem que ocorra rompimento das ligações glicosídicas. A redução do número de interações inter- e intracadeias, por meio da ligação de hidrogênio, favorece um estado de maior liberdade configuracional da cadeia polimérica no meio, bem como de liberdade conformacional dos grupos químicos laterais e unidades monoméricas, favorecendo o estabelecimento de novas ligações de hidrogênio e interações do tipo íon-dipolo com as moléculas de água da sua vizinhança, culminando em última instância na dispersão e distensão da cadeia polimérica no meio. (Shariatinia, 2019)

A quitosana, além de ser um polímero de natureza catiônica, é também atóxica, biocompatível, biodegradável e apresenta uma vasta gama de atividades biológicas, dentre elas mucoadesivas, hemocompatíveis, biodegradáveis, apresentando propriedades antitumorais, antioxidantes e antimicrobianas. Além das propriedades biológicas, a quitosana é um biopolímero com grande aplicabilidade tecnológica, sendo amplamente utilizada como adjuvante no tratamento de água, clarificante de bebidas, excelente *scaffolds* de polímero em virtude de propriedades como alta porosidade, distribuição de tamanho de poro apropriada, alta área de superfície, não toxicidade, biocompatibilidade, biodegradabilidade e integridade estrutural com propriedades mecânicas adequadas. Quitina e seus derivados também têm sido usados para tratamento de queimaduras e curativos devido às suas propriedades únicas, como resistência, biocompatibilidade e permeabilidade ao

oxigênio e dentro do campo farmacotécnico a quitosana se destaca como um precioso polímero usado para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos.

A liberação controlada de fármacos é uma estratégia bastante interessante para regular a taxa de liberação e, portanto, aumentar a eficiência, segurança e qualidade dos medicamentos. Adicionalmente, é uma estratégia útil para a veiculação de fármacos pouco solúveis. Vários polímeros degradáveis naturais e sintéticos são usados para atingir este propósito (Ghadi & Dand, 2017)

A quitosana, sendo um polímero não absorvível e não tóxico, pode ser usada para encapsulação de fármacos isoladamente ou pode ser associada covalentemente ou não com outros polímeros, e assim alcançar diferentes perfis de liberação. Além disso, a quitosana também é favorecida na distribuição de medicamentos por causa das propriedades antiúlcera e antiácida, que ajudam na prevenção da irritação por medicamentos (Ito et al., 2000). O DA e o peso molecular da quitosana influenciam a hidrofobicidade e solubilidade e, portanto, são capazes de afetar a encapsulação do fármaco (Bozkir & Saka, 2004). A quitosana pode ser modificada de forma diferente para torná-la um veículo de entrega de fármacos mais eficiente, como a quitosana carregada com 5-fluorouracila (Santos, 2019).

1.5. Micropartículas poliméricas como sistema de entrega de fármacos.

Os polímeros apresentam uma vasta gama de propriedades tecnológicas. Nesse cenário, biopolímeros como o HPMC e a quitosana têm sido exaustivamente estudados como polímeros formadores de sistemas de entrega de fármacos, devido às suas propriedades físico-químicas e em certo ponto biológicas.

O avanço da tecnologia farmacêutica e da química supramolecular tornou possível contornar situações problemáticas, que até meados dos anos 70 eram impossíveis com os sistemas farmacêuticos convencionais. O advento dos sistemas de liberação vetorizados, capazes de liberar os fármacos em condições ambientais específicas, tornou possível delinear e projetar formas farmacêuticas capazes de serem efetivas e proporcionar tratamentos cada vez mais específicos (Benita, 2005).

Um exemplo dessa revolução é o caso de tratamento de doenças ou condições patológicas que afetam órgãos específicos de maneira localizada, como é o caso de lesões em mucosas, e em alguns órgãos como gastrites e úlceras

estomacais. Essas condições atualmente podem ser tratadas localmente sem necessidade do uso de medicamentos sistêmicos, evitando efeitos adversos ou colaterais. Tratamentos direcionados à doenças do estômago ainda é problemático, pelo curto tempo de esvaziamento gástrico, demandando uma forma farmacêutica que possa permanecer neste órgão por tempo suficiente para atuar localmente. Adicionalmente o uso de fármacos de baixa solubilidade ainda é uma problemática a ser contornada nesse caso (Hou et al., 2014).

Para contornar essas limitações, o uso de micropartículas é uma importante estratégia a ser explorada. As micropartículas são versáteis e dependendo da formulação, elas podem ser incorporadas em diferentes formas farmacêuticas como sólidos (cápsulas, comprimidos, sachês), semissólidos (géis, cremes, pastas) ou líquidos (soluções, suspensões, e até parenterais). (de Souza et al., 2020; de Souza Soares et al., 2019; Ferreira et al., 2020)

As micropartículas estão geralmente na faixa de tamanho de 1 a 1000 μm , servem como sistemas de liberação de fármacos multiunidades com benefícios fisiológicos e farmacocinéticos bem definidos, a fim de melhorar a efetividade, segurança e qualidade (M. P. Desai et al., 1996; Gupta et al., 2012; McClements, 2018).

Alguns parâmetros relacionados às micropartículas são considerados como parâmetros críticos de qualidade e devem ser conhecidos e priorizados quando se pensa em caracterizar uma micropartícula. O tamanho da partícula e a sua esfericidade estão relacionados, sobretudo, à área de contato disponível e à reprodutibilidade do processo de liberação. Com relação ao tamanho, as MPs acima de 100 μm apresentam-se vantajosas diante das nanopartículas, por não serem capazes de atravessar barreiras biológicas, sendo deste modo menos tóxicas e podendo atuar localmente. Em alguns casos em que as partículas obtidas apresentam tamanho de 1-10 μm , o tamanho influencia diretamente sobre a biodisponibilidade, sendo ligada à internalização através dos enterócitos evitando o metabolismo de primeira passagem (Desai et al., 1996; Eldridge et al., 1989). Para formas farmacêuticas projetadas para ação local no estômago, o reduzido tamanho pode ser benéfico para o caso desses sistemas poderem se alojar nos espaços das vilosidades estomacais e penetrar no muco (Lengyel et al., 2019).

As MPs podem apresentar-se de diversos tipos, como microcápsulas e microesferas. Uma estrutura clássica de microesferas contém o fármaco sólido ou líquido disperso ou dissolvido em uma matriz polimérica (McClements, 2018).

As microcápsulas são reservatórios de tamanho micrométrico, cercados por uma parede que é capaz de controlar a liberação do reservatório (Wong et al., 2018)

As micropartículas poliméricas apresentam geralmente mecanismo de liberação mediado pela difusão do fármaco pela rede polimérica ou através dos poros preenchidos com fluido. Para o caso dos fármacos solúveis em água, além destes mecanismos, é possível que essas moléculas se dissolvam nas redes de poros aquosos. A absorção de líquido faz com que as cadeias de polímero intumescam, indicando a formação de novos poros e / ou aumentando a pressão osmótica. Durante o intumescimento, o volume aumenta, a difusão do fármaco é aumentada e mais moléculas de fármaco migram para a fase líquida. Outro mecanismo possível é a erosão da matriz de polímero, liberando pedaços da forma farmacêutica no local (desintegração)(Siepmann et al., 1999; Siepmann & Peppas, 2012; Streubel et al., 2006).

Alguns dos métodos utilizados para a produção das MPs é a geleificação ionotrópica e a liofilização. A liofilização é usada com sucesso na microencapsulação de fármacos termolábeis. O processo consiste no congelamento, sublimação, secagem primária e secagem secundária. O processo promove a solidificação que então permite que as partículas sejam reconstituídas e facilmente reidratadas em uma solução aquosa e em muitos casos também promove a amorfização do fármaco (Jennings, 1999; Schwegman et al., 2005).

A geleificação ionotrópica é um processo físico-químico que envolve a interação entre um polieletrólito (quitosana) e um agente reticulante de carga oposta (tripolifosfato - TPP). É uma técnica utilizada para a produção de sistemas poliméricos multi-unidades. Tais sistemas apresentam-se como esferas, e são caracterizados por um diâmetro que pode variar entre alguns μm e alguns mm . A possibilidade de usar polímeros carregados eletricamente como quitosana, para formar a rede gel, e poder aprisionar e/ou interagir com outros polímeros como a HPMC, bem como aprisionar fármacos na estrutura do gel, abre precedentes para o desenvolvimento de formas farmacêuticas com propriedades que auxiliam a sua

permanência no local de ação (mucoadesão), bem como alterar o perfil de liberação do fármaco (Joshi, 2011).

Deste modo, o uso de sistemas farmacêuticos de liberação controlada, capazes de aderir à mucosa gástrica, capazes manter uma liberação de fármaco a uma taxa menor, constante e contínua, é uma alternativa a ser explorada e aprimorada.

Como já foi mencionado, alguns polímeros apresentam capacidade de aderir às mucosas, sendo chamados mucoadesivos. A quitosana e o HPMC são polímeros adesivos e a quitosana, por se dispersar apenas em meios ácidos, como é o caso do ambiente gástrico, é capaz de proteger o fármaco em meios não ácidos, liberando-o apenas em condições ácidas.

1.6. Quality by design (QbD)

O uso de ferramentas que promovam o desenvolvimento racional de um medicamento já é uma preocupação por parte dos órgãos sanitários internacionais, como o Food and Drug Administration (FDA). O uso de QbD permite o completo conhecimento acerca de como as variáveis de síntese e de produção impactam sobre as características de qualidade do produto, garantindo medicamentos seguros, eficientes e de qualidade. Trata-se de uma abordagem sistemática do desenvolvimento, que inicia com objetivos pré-definidos e dá ênfase à compreensão do produto e do processo e ao controle deste, com base na ciência e no gerenciamento de riscos de qualidade (Guideline & others, 2009).

Segundo as normas do ICH 8 (R2), para o desenvolvimento de um novo produto baseado em QbD alguns parâmetros mínimos devem ser observados:

- Definir o perfil de qualidade do produto alvo (PQPA) no que se refere à qualidade, segurança e eficácia, considerando, por exemplo, a via de administração, forma de dosagem, biodisponibilidade e estabilidade;
- Identificar potenciais atributos críticos de qualidade¹ (ACQ) do medicamento, de forma que as características do produto com impacto na qualidade do produto possam ser estudadas e controladas;

- Determinar os atributos críticos de qualidade da substância medicamentosa, excipientes, e selecionar o tipo e a quantidade de excipientes para fornecer o medicamento com a qualidade ou propriedade desejada;
- Selecionar o processo de fabricação adequado;
- Definir uma estratégia de controle.

Uma estratégia viável para lançar mão da abordagem *quality by design* para desenvolvimento de novos produtos é atentar-se a cinco aspectos importantes: a escolha adequada de projetos experimentais, otimização precisa com auxílio de computador, desenvolvimento metódico de produtos farmacêuticos, definição precisa do espaço de design e controle, identificação de atributos críticos de qualidade/ variáveis resposta (CQAs), atributos críticos de formulação (CFAs) e parâmetros críticos de processo (CPPs) (Soni et al., 2020).

Um parâmetro crítico de processo é aquele cuja variabilidade tem impacto em um atributo crítico de qualidade e, portanto, deve ser monitorado ou controlado para garantir que o processo produza a qualidade desejada. Atributo crítico da qualidade é uma propriedade ou característica física, química, biológica ou microbiológica que deve estar dentro de um limite, faixa ou distribuição apropriada para garantir a qualidade desejada do produto (Guideline & others, 2009)

A observância a estes elementos permite a compreensão de todo o processo produtivo e os impactos sobre a qualidade final do produto obtido. A compreensão técnica do processo reduz as variabilidades no desempenho, torna mais fácil a resolução de problemas e possibilita a realização de alterações no processo dentro de um espaço de trabalho definido sem alterações indesejadas na performance do sistema farmacêutico desenvolvido.

A noção de espaço de trabalho introduzida pelo desenvolvimento farmacotécnico envolvendo a abordagem QbD, vem de um conceito importante, que é o de espaço de design. O espaço de design é a combinação multidimensional e interação de variáveis de entrada (por exemplo, atributos de materiais) e parâmetros de processo que foram demonstrados para fornecer garantia de qualidade. Trabalhar dentro do espaço de design não é considerado uma mudança. O movimento para fora do espaço de design é considerado uma mudança e

normalmente iniciaria um processo de mudança pós-aprovação regulatória (Guideline & others, 2009).

Para a determinação do espaço de design e parâmetros críticos de produção e materiais, a abordagem QbD utiliza ferramentas estatísticas como design de experimentos - DoE (Robinson, 2010; Togkalidou et al., 2001). Trata-se de uma importante ferramenta para a quantificação do efeito das variáveis de entrada sobre o produto sendo uma eficiente estratégia para o planejamento e desenvolvimento de sistemas farmacêuticos, de modo racional e sistematizado.

Com o uso dessa valiosa ferramenta estatística é possível avaliar todos os fatores envolvidos no processo simultaneamente, de forma sistemática e rápida. Seu uso demanda a aplicação de estatística experimental, geração de equações matemáticas e resultados gráficos, retratando um quadro completo de variação de resposta (s) em função do (s) fator (es) e com a análise adequada traz informações acerca das melhores condições de um processo, método e produto. Os primeiros estudos utilizando planejamento estatístico para obtenção de sistemas farmacêuticos datam de 1967 (B. Singh et al., 2005). A sua aplicação na indústria farmacêutica tem sido lenta, apesar de nos últimos anos ser estimulada e recomendada pelo ICH, FDA e EMEA (B. Singh et al., 2011).

É importante salientar que o QbD pode ser aplicado a moléculas pequenas e grandes, a substâncias e medicamentos, a vacinas, a produtos combinados, a todo ou partes de um processo, a novos medicamentos ou a genéricos (Schlindwein & Gibson, 2018). Deste modo, foram elencados os principais atributos críticos que impactam sobre a formação e desempenho das MPs, como é mostrado no diagrama mostrado no Anexo I, em materiais anexos.

Compreender a ciência que sustenta um produto e seus riscos associados ajuda a priorizar o que é importante para a fabricação e, portanto, normalmente leva a ganhos de eficiência e custo-benefício.

2. Objetivos

Desenvolver micropartículas gastrorretentivas mucoadesivas, utilizando QS e HPMC como matriz e curcumina como fármaco e avaliar sua performance *in-vitro* e *in-vivo* em modelo de úlcera gástrica.

2.1. Objetivos específicos.

- ;
- Desenvolver e otimizar micropartículas gastrorretentivas por meio de DoE e QBD, utilizando método de geleificação ionotrópica da quitosana contendo curcumina e HPMC, utilizando TPP como *crosslinker*;
- Caracterizar as micropartículas quanto ao tamanho, forma, EE%, capacidade de absorção de líquidos;
- Revalidar método analítico por HPLC para quantificar curcumina;
- Avaliar a mucoadesividade das micropartículas *in vitro*;
- Estudar o perfil de liberação *in vitro* de curcumina a partir das micropartículas;
- Avaliar a atividade das micropartículas *in vivo* diante de modelo de úlcera.

3. Materiais e Métodos

3.1. Principais Materiais:

-Reagentes e Solventes

Quitosana (baixo e médio peso molecular) (Sigma-Aldrich)

Hidroxipropilmetilcelulose 2910 (HenriFarma)

Tipolifosfato de sódio (Synth)

Curcumina (Purifarma)

Ácido acético (Synth)

Ácido Clorídrico (Merck)

Tween 20 (Merck)

KBr (Synth)

Mucina (Sigma-Aldrich)

-Equipamentos e acessórios

Balança Analítica (Ohaus-AS200)

Agitador Magnético com aquecimento (Fisatom, modelo 752^a)

Barra magnética p/ agitação

Medidor de pH (Quimis Q-400M)

Balança semi-analítica (Shimadzu, modelo AW220);

Agulha sem bisel

Seringa descartável

Funil de porcelana

Bomba de vácuo

Kitassato

Calorímetro Exploratório Diferencial (Mettler Toledo®)

Estufa modelo 702.780 (Quimis®, Brasil);

Cromatógrafo a líquido de alta eficiência (Perkin Elmer, Brasil);

Coluna Zorbax C18 250 mm x 4.6mm, 5µm (Phenomenex, EUA);

Celular Iphone SE

Régua plástica

Placa de Pétri

Garra com suporte suspenso

Microscópio eletrônico de varredura

Gral e pistilo de Ágata

Pastilhador

Texturômetro (TA-XT2i Stable MicroSystems)

Espectrofotômetro FT-IR (Bruker)

Difratômetro de raios X Siemens®, modelo D5000

Dissolutor Hanson Research modelo New Hanson SR-8 Plus utilizando hastes com cestos (Aparattus I);

Filtros de PTFE 45 µm (Sigma-Aldrich)

Dispositivo de Enslin



CEUA

Comissão de Ética no Uso de Animais
Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP

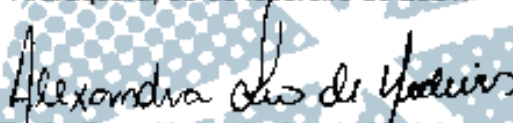


CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “Desenvolvimento de micropartículas gastrorretentivas de curcumina constituídas por hidroxipropilmetilcelulose e quitosana aplicadas ao tratamento de infecções por *Helicobacter pylori*.” registrada com o Protocolo CEUA/FCF/CAR: 30/2020, sob a responsabilidade do pesquisador Marlus Chorilli, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado “ad-referendum” pela Coordenadora da COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara da UNESP em 03 de fevereiro de 2021.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Setembro de 2021
Espécie/linhagem/raça	Rato heterogênico Wistar
Nº de animais	104
Peso/Idade	150-220 g 07 semanas
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central do Câmpus de Botucatu
Registro CIAEP	02.00082.2019

Araraquara, 03 de fevereiro de 2021.


Prof. Dra. Alexandra Ivo de Medeiros
Coordenadora da CEUA

REFERÊNCIAS

- Aihara, T., Nakamura, E., Amagase, K., Tomita, K., Fujishita, T., Furutani, K., & Okabe, S. (2003). Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future. *Pharmacology & Therapeutics*, 98(1), 109–127.
- Akiba, Y., Nakamura, M., Mori, M., Suzuki, H., Oda, M., Kimura, H., Miura, S., Tsuchiya, M., & Ishii, H. (1998). Inhibition of inducible nitric oxide synthase delays gastric ulcer healing in the rat. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 27, S64--S73.
- Akinosho, H., Hawkins, S., & Wicker, L. (2013). Hydroxypropyl methylcellulose substituent analysis and rheological properties. *Carbohydrate Polymers*, 98(1), 276–281.
- Akolade, J. O., Oloyede, H. O. B., Salawu, M. O., Amuzat, A. O., Ganiyu, A. I., & Onyenekwe, P. C. (2018). Influence of formulation parameters on encapsulation and release characteristics of curcumin loaded in chitosan-based drug delivery carriers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 45, 11–19.
- Al-Ani, E., Martin, C., Britland, S. T., Doudin, K., & Hill, D. J. (2019). The effect of the source and the concentration of polymers on the release of chlorhexidine from mucoadhesive buccal tablets. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(6), 756–766.
- Aulton, M. E., & Taylor, K. M. G. (2017). *Aulton's Pharmaceutics E-Book: The Design and Manufacture of Medicines*. Elsevier Health Sciences.
- Auriemma, G., Cerciello, A., Sansone, F., Pinto, A., Morello, S., & Aquino, R. P. (2018). Polysaccharides based gastroretentive system to sustain piroxicam release: Development and in vivo prolonged anti-inflammatory effect. *International Journal of Biological Macromolecules*.
<https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.08.140>
- Benamer, W. (2013). *Development of Preparative Methods for Chitosan Microparticles*. University of Manchester.

- Benita, S. (2005). *Microencapsulation: methods and industrial applications*. Crc Press.
- Bettini, R. (1994). *Pharmaceutical dissolution testing: Umesh V. Banakar, Ed.,(1992) Marcel Dekker, Inc., New York, 437 p., price not given*. Elsevier.
- Boddupalli, B. M., Mohammed, Z. N. K., Nath, R. A., & Banji, D. (2010). Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 1(4), 381–387.
<https://doi.org/10.4103/0110-5558.76436>
- Boni, F. I., Cury, B. S. F., Ferreira, N. N., & Gremião, M. P. D. (2021). Ionic cross-linking as a strategy to modulate the properties of oral mucoadhesive microparticles based on polysaccharide blends. *Pharmaceutics*, 13(3).
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030407>
- Boruah, B., Saikia, P. M., & Dutta, R. K. (2012). Binding and stabilization of curcumin by mixed chitosan--surfactant systems: A spectroscopic study. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 245, 18–27.
- Bozkir, A., & Saka, O. M. (2004). Chitosan nanoparticles for plasmid DNA delivery: effect of chitosan molecular structure on formulation and release characteristics. *Drug Delivery*, 11(2), 107–112.
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman-12*. AMGH Editora.
- Calvo, N. L., Svetaz, L. A., Alvarez, V. A., Quiroga, A. D., Lamas, M. C., & Leonardi, D. (2019). Chitosan-hydroxypropyl methylcellulose tioconazole films: A promising alternative dosage form for the treatment of vaginal candidiasis. *International Journal of Pharmaceutics*, 556, 181–191.
- Carvalho, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., Palmira, M., & Gremião, D. (2010). *Mucoadhesive drug delivery systems*. 46(2008), 1–18.
- Cespi, M., Bonacucina, G., Mencarelli, G., Casettari, L., & Palmieri, G. F. (2011). Dynamic mechanical thermal analysis of hypromellose 2910 free films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(2), 458–463.
- Chadha, R., & Bhandari, S. (2014). Drug–excipient compatibility screening—Role

- of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 87, 82–97.
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.06.016>
- Chatelet, C. (2001). Influence of the degree of acetylation on some biological properties of chitosan films. *Biomaterials*, 22(3), 261–268.
[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00183-6](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00183-6)
- Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science*, 44–53.
- Christopher Vimalson, D., Parimalakrishnan, S., Jeganathan, N. S., & Anbazhagan, S. (2016). Techniques to enhance solubility of hydrophobic drugs: An overview. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 10(2), S67–S75.
- Chugh, C., & Nanda, A. (2017). Gastroretentive drug delivery systems-A review. *Int J Pharma Bio Sci*, 8(1), 62–68.
- COSTA, A. N. A. C. D. A. S. (n.d.). *NANOPARTÍCULAS DE QUITOSANA PARA APLICAÇÃO EM SANIDADE DE TAMBAQUIS AMAZÔNICOS (Colossoma macropomum)*.
- Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), 123–133.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00095-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00095-1)
- Csaba, N., Köping-Höggård, M., & Alonso, M. J. (2009). Ionically crosslinked chitosan/tripolyphosphate nanoparticles for oligonucleotide and plasmid DNA delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 382(1–2), 205–214.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.07.028>
- D'Íaz-Triste, N. E., González-García, M. P., Jiménez-Andrade, J. M., Castañeda-Hernández, G., & Chávez-Piña, A. E. (2014). Pharmacological evidence for the participation of NO--cGMP--KATP pathway in the gastric protective effect of curcumin against indomethacin-induced gastric injury in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 730, 102–106.
- D GRANGER, N., KVIETYS, P. R., & PERRY, M. A. (1993). Leukocyte:

- endothelial cell adhesion induced by ischemia and reperfusion: Gastrointestinal inflammation: focus on the vascular endothelium. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 71(1), 67–75.
- Das, S. K. (2013). Solid Dispersions : An Approach to Enhance the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Technology*, 1, 37–46.
<https://doi.org/10.47893/ijppt.2013.1006>
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., Chowdhury, P., & others. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Pol Pharm*, 67(3), 217–223.
- de Almeida Barbosa, L. C. (2007). *Espectroscopia no infravermelho: na caracterização de compostos orgânicos*. Ed. UFV.
- De, R., Kundu, P., Swarnakar, S., Ramamurthy, T., Chowdhury, A., Nair, G. B., & Mukhopadhyay, A. K. (2009). Antimicrobial activity of curcumin against helicobacter pylori isolates from India and during infections in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(4), 1592–1597.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01242-08>
- de Souza, M. P. C., Sábio, R. M., de Cássia Ribeiro, T., dos Santos, A. M., Meneguim, A. B., & Chorilli, M. (2020). Highlighting the impact of chitosan on the development of gastroretentive drug delivery systems. *International Journal of Biological Macromolecules*.
- de Souza Soares, L., Perim, R. B., de Alvarenga, E. S., de Moura Guimarães, L., de Carvalho Teixeira, A. V. N., dos Reis Coimbra, J. S., & de Oliveira, E. B. (2019). Insights on physicochemical aspects of chitosan dispersion in aqueous solutions of acetic, glycolic, propionic or lactic acid. *International Journal of Biological Macromolecules*, 128, 140–148.
- den Hoed, C. M., & Kuipers, E. J. (2020). Helicobacter pylori infection. In *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* (pp. 476–480). Elsevier.
- Desai, K. G. H., & Park, H. J. (2005). Preparation of cross-linked chitosan

microspheres by spray drying: Effect of cross-linking agent on the properties of spray dried microspheres. *Journal of Microencapsulation*, 22(4), 377–395.

Desai, M. P., Labhassetwar, V., Amidon, G. L., & Levy, R. J. (1996).

Gastrointestinal Uptake of Biodegradable Microparticles: Effect of Particle Size. *Pharmaceutical Research*, 13(12), 1838–1845.

<https://doi.org/10.1023/A:1016085108889>

Douthwaite, A. H., & Lintott, G. A. M. (1938). Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *The Lancet*, 232(6013), 1222–1225.

El Nashar, N. F., Donia, A. A., Mady, O. Y., & El Maghraby, G. M. (2017).

Formulation of clarithromycin floating microspheres for eradication of *Helicobacter pylori*. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 41,

213–221. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.016>

Ferreira, L. M. B., Dos Santos, A. M., Boni, F. I., Dos Santos, K. C., Robusti, L. M. G., de Souza, M. P. C., Ferreira, N. N., Carvalho, S. G., Cardoso, V. M. O., Chorilli, M., & others. (2020). Design of chitosan-based particle systems: a review of the physicochemical foundations for tailored properties.

Carbohydrate Polymers, 116968.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861720311413?via%3Dihub>

Fonseca-Santos, B., Gremião, M. P. D., & Chorilli, M. (2017). A simple reversed phase high-performance liquid chromatography (HPLC) method for determination of in situ gelling curcumin-loaded liquid crystals in in vitro performance tests. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(7), 1029–1037.

Ford, J. L. (1999). Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 179(2), 209–228.

Forrest, J. H., Finlayson, N. D. C., & Shearman, D. J. C. (1974). Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *The Lancet*, 304(7877), 394–397.

Fromm, D. (1987). How do non-steroidal anti-inflammatory drugs affect gastric

mucosal defenses? *Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique et Experimentale*, 10(3), 251–258.

Fugita, R. A., Gálico, D. A., Guerra, R. B., Perpétuo, G. L., Treu-Filho, O., Galhiane, M. S., Mendes, R. A., & Bannach, G. (2012). Thermal behaviour of curcumin. *Braz J Therm Anal*, 1(1), 19–23.

Gafner, S., Lee, S.-K., Cuendet, M., Barthélémy, S., Vergnes, L., Labidalle, S., Mehta, R. G., Boone, C. W., & Pezzuto, J. M. (2004). Biologic evaluation of curcumin and structural derivatives in cancer chemoprevention model systems. *Phytochemistry*, 65(21), 2849–2859.

Garg, R., & Gupta, G. D. (2008). *Progress in Controlled Gastroretentive Delivery Systems*. 7(September), 1055–1066.

Ghadi, R., & Dand, N. (2017). Review article BCS class IV drugs : Highly notorious candidates for formulation development. *Journal of Controlled Release*, 248, 71–95. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.014>

Gibaldi, M., & Feldman, S. (1967). Establishment of sink conditions in dissolution rate determinations. Theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56(10), 1238–1242.

Gisbert, J. P., Molina-Infante, J., Amador, J., Bermejo, F., Bujanda, L., Calvet, X., Castro-Fernández, M., Cuadrado-Lav\`in, A., Elizalde, J. I., Gomollón, F., & others. (2016). IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*, 39(10), 697–721.

Goddard, P. J., Hills, B. A., & Lichtenberger, L. M. (1987). Does aspirin damage canine gastric mucosa by reducing its surface hydrophobicity? *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 252(3), G421--G430.

Griffiths, M. J. D., Messent, M., MacAllister, R. J., & Evans, T. W. (1993). Aminoguanidine selectively inhibits inducible nitric oxide synthase. *British Journal of Pharmacology*, 110(3), 963–968.

- Guideline, I. C. H. H. T., & others. (2009). Pharmaceutical development. Q8 (2R). *As Revised in August*.
- Gupta, M. K., Prakash, D., & Mishra, B. (2012). Biodegradable microparticulate drug delivery system of diltiazem HCl. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48, 699–709.
- Hamed, I., Özogul, F., & Regenstein, J. M. (2016). Industrial applications of crustacean by-products (chitin, chitosan, and chitooligosaccharides): A review. *Trends in Food Science & Technology*, 48, 40–50.
- Hou, J. Y., Gao, L. N., Meng, F. Y., & Cui, Y. L. (2014). Mucoadhesive microparticles for gastroretentive delivery: Preparation, biodistribution and targeting evaluation. *Marine Drugs*, 12(12), 5764–5787.
<https://doi.org/10.3390/md12125764>
- Huichao, W., Shouying, D., Yang, L., Li, Y., & Di, W. (2014). The application of biomedical polymer material hydroxy propyl methyl cellulose(HPMC) in pharmaceutical preparations. *Available Online Www.Jocpr.Com Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(5), 155–160. www.jocpr.com
- Hwang, S. W., & Shin, J. S. (2018). Pectin-coated curcumin-chitosan microparticles crosslinked with Mg²⁺ for delayed drug release in the digestive system. *International Journal of Polymer Science*, 2018.
- Ironside, N., Chen, C.-J., Dreyer, V., Ding, D., Buell, T. J., & Connolly, E. S. (2021). History of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use and Functional Outcomes After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 34(2), 566–580.
- Ito, M., Ban, A., & Ishihara, M. (2000). Anti-ulcer effects of chitin and chitosan, healthy foods, in rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 82(3), 218–225.
- JAWETZ, E., & LEVINSON, W. (2005). *Microbiologia médica e imunologia*. Porto Alegre.
- Jennings, T. A. (1999). *Lyophilization: introduction and basic principles*. CRC press.

- John, M. K., Xie, H., Bell, E. C., & Liang, D. (2013). Development and pharmacokinetic evaluation of a curcumin co-solvent formulation. *Anticancer Research*, 33(10), 4285–4291.
- Jones, D. S., Woolfson, A. D., & Brown, A. F. (1997). Textural analysis and flow rheometry of novel, bioadhesive antimicrobial oral gels. *Pharmaceutical Research*, 14(4), 450–457.
- Joshi, S. C. (2011). Sol-gel behavior of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) in ionic media including drug release. *Materials*, 4(10), 1861–1905.
<https://doi.org/10.3390/ma4101861>
- Khutoryanskiy, V. V. (2014). *Mucoadhesive materials and drug delivery systems*. John Wiley & Sons.
- Kiilll, C. P., Barud, H. da S., Santagneli, S. H., Ribeiro, S. J. L., Silva, A. M., Tercjak, A., Gutierrez, J., Pironi, A. M., & Gremião, M. P. D. (2017). Synthesis and factorial design applied to a novel chitosan/sodium polyphosphate nanoparticles via ionotropic gelation as an RGD delivery system. *Carbohydrate Polymers*, 157, 1695–1702.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.11.053>
- Kim, S. Y. (2015). Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 6(4), 183.
<https://doi.org/10.4292/wjgpt.v6.i4.183>
- Knopp, M. M., Chourak, N., Khan, F., Wendelboe, J., Langguth, P., Rades, T., & Holm, R. (2016). Effect of polymer type and drug dose on the in vitro and in vivo behavior of amorphous solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 105, 106–114.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.05.017>
- Kshitij, R. M., & others. (2016). SLNs can Serve as the New Brachytherapy Seed: Determining Influence of Surfactants on Particle Size of Solid Lipid Microparticles and Development of Hydrophobised Copper Nanoparticles for Potential Insertion. *Journal of Chemical Engineering Process Technology*, 7, 302–308.

- Kumar, A., Jadupati, N., & Sen, K. K. (2015). *Gastroretentive drug delivery technologies : Current approaches and future. January 2010.*
- Kumar, M. N. V. R. (2000). A review of chitin and chitosan applications. *Reactive and Functional Polymers*, 46(1), 1–27.
- Kumari, S., & Kishor, R. (2020). Chitin and chitosan: origin, properties, and applications. *Handbook of Chitin and Chitosan: Volume 1: Preparation and Properties.*
- Langkilde, F. W., & Svantesson, A. (1995). Identification of celluloses with Fourier-transform (FT) mid-infrared, FT-Raman and near-infrared spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 13(4–5), 409–414.
- Lantz, R. C., Chen, G. J., Solyom, A. M., Jolad, S. D., & Timmermann, B. N. (2005). The effect of turmeric extracts on inflammatory mediator production. *Phytomedicine*, 12(6–7), 445–452.
- Larsen, C., Larsen, S. W., Jensen, H., Yaghmur, A., & Østergaard, J. (2009). Role of in vitro release models in formulation development and quality control of parenteral depots. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 6(12), 1283–1295.
- Lazaridou, A., & Biliaderis, C. G. (2002). Thermophysical properties of chitosan, chitosan--starch and chitosan--pullulan films near the glass transition. *Carbohydrate Polymers*, 48(2), 179–190.
- Lengyel, M., Kállai-Szabó, N., Antal, V., Laki, A. J., & Antal, I. (2019). Microparticles, microspheres, and microcapsules for advanced drug delivery. *Scientia Pharmaceutica*, 87(3), 20.
- Lichtenberger, L M. (1995). The hydrophobic barrier properties of gastrointestinal mucus. *Annual Review of Physiology*, 57(1), 565–583.
- Lichtenberger, L M, Romero, J. J., & Ulloa, C. (1995). NSAIDs complexed to phosphatidylcholine (PC) have reduced GI toxicity and enhanced bioavailability. *Gastroenterology*, 108(4), A149.
- Lichtenberger, Lenard M, Wang, Z.-M., Romero, J. J., Ulloa, C., Perez, J. C.,

- Giraud, M.-N., & Barreto, J. C. (1995). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) associate with zwitterionic phospholipids: insight into the mechanism and reversal of NSAID-induced gastrointestinal injury. *Nature Medicine*, 1(2), 154–158.
- Liechty, W. B., Kryscio, D. R., Slaughter, B. V., & Peppas, N. A. (2010). Polymers for drug delivery systems. *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, 1, 149–173.
- Liu, Y., Tan, J., Thomas, A., Ou-Yang, D., & Muzykantov, V. R. (2012). The shape of things to come: importance of design in nanotechnology for drug delivery. *Therapeutic Delivery*, 3(2), 181–194.
- M Ways, T. M., Lau, W. M., & Khutoryanskiy, V. V. (2018). Chitosan and its derivatives for application in mucoadhesive drug delivery systems. *Polymers*, 10(3), 267.
- Madigan, M. T., Martinko, J. M., Bender, K. S., Buckley, D. H., & Stahl, D. A. (2016). *Microbiologia de Brock-14ª Edição*. Artmed Editora.
- Mahattanadul, S., Nakamura, T., Panichayupakaranant, P., Phdoongsombut, N., Tungsinmunkong, K., & Bouking, P. (2009). Comparative antiulcer effect of bisdemethoxycurcumin and curcumin in a gastric ulcer model system. *Phytomedicine*, 16(4), 342–351.
- Mahmud, T., Wrigglesworth, J. M., Scott, D. L., & Bjarnason, I. (1997). Mitochondrial function and modification of NSAID carboxyl moiety. In *Side Effects of Anti-Inflammatory Drugs IV* (pp. 243–248). Springer.
- Majekodunmi, S. O., & Uzoaganobi, C. C. (2017a). Formulation of domperidone microspheres using a combination of locally extracted chitosan and Hpmc as polymers. *J Chem Chem Eng*, 11, 65–74.
- Majekodunmi, S. O., & Uzoaganobi, C. C. (2017b). *Formulation of Domperidone Microspheres Using a Combination of Locally Extracted Chitosan and Hpmc as Polymers*. 11, 65–74. <https://doi.org/10.17265/1934-7375/2017.02.005>
- Marques, A. C., Rocha, A. I., Leal, P., Estanqueiro, M., & Lobo, J. M. S. (2017). Development and characterization of mucoadhesive buccal gels containing

- lipid nanoparticles of ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(2), 455–462.
- Martins, A. F., de Oliveira, D. M., Pereira, A. G. B., Rubira, A. F., & Muniz, E. C. (2012). Chitosan/TPP microparticles obtained by microemulsion method applied in controlled release of heparin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51(5), 1127–1133.
- McClements, D. J. (2018). Advances in nanoparticle and microparticle delivery systems for increasing the dispersibility, stability, and bioactivity of phytochemicals. *Biotechnology Advances*, July, 0–1.
<https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.08.004>
- Meneguim, Andréia B, Beyssac, E., Garrait, G., Hsein, H., & Cury, B. S. F. (2018). Retrograded starch/pectin coated gellan gum-microparticles for oral administration of insulin: A technological platform for protection against enzymatic degradation and improvement of intestinal permeability. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 123, 84–94.
- Meneguim, Andreia Bagliotti. (2016). *Micropartículas de goma gelana revestidas com filmes de amido resistente/pectina como estratégia para administração oral de insulina*.
- Mircioiu, C., Voicu, V., Anuta, V., Tudose, A., Celia, C., Paolino, D., Fresta, M., Sandulovici, R., & Mircioiu, I. (2019). Mathematical modeling of release kinetics from supramolecular drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 11(3), 140.
- Moreno, J. A. S., Mendes, A. C., Stephansen, K., Engwer, C., Goycoolea, F. M., Boisen, A., Nielsen, L. H., & Chronakis, I. S. (2018). Development of electrosprayed mucoadhesive chitosan microparticles. *Carbohydrate Polymers*, 190(January), 240–247.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.02.062>
- Moura, F. C. S., Perioli, L., Pagano, C., Vivani, R., Ambrogi, V., Bresolin, T. M., & Ricci, M. (2019). Chitosan composite microparticles : A promising gastroadhesive system for taxifolin. *Carbohydrate Polymers*, 218(January), 343–354. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.04.075>

- Muzzarelli, R. A. A., Boudrant, J., Meyer, D., Manno, N., DeMarchis, M., & Paoletti, M. G. (2012). Current views on fungal chitin/chitosan, human chitinases, food preservation, glucans, pectins and inulin: A tribute to Henri Braconnot, precursor of the carbohydrate polymers science, on the chitin bicentennial. *Carbohydrate Polymers*, *87*(2), 995–1012.
- Nadzir, M. M., Fen, T. W., Mohamed, A. R., & Hisham, S. F. (2017). Size and stability of curcumin niosomes from combinations of Tween 80 and Span 80. *Sains Malaysiana*, *46*(12), 2455–2460.
- Natarajan, J. V, Nugraha, C., Ng, X. W., & Venkatraman, S. (2014). Sustained-release from nanocarriers: a review. *Journal of Controlled Release*, *193*, 122–138.
- Nayak, A.K.; Maji, R.; Das, B. (2010). Gastroretentive drug delivery systems: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *3*(1), 2–10. <https://doi.org/10.5897/AJPP2015.4307>
- Nayak, A. K., Maji, R., & Das, B. (2010). Gastroretentive drug delivery systems: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *3*(1), 2–10. <https://doi.org/10.5897/AJPP2015.4307>
- Neto, C. G. da T., Giacometti, J. A., Job, A. E., Ferreira, F. C., Fonseca, J. L. C., & Pereira, M. R. (2005). Thermal analysis of chitosan based networks. *Carbohydrate Polymers*, *62*(2), 97–103.
- Ng, S. W., Selvarajah, G. T., Hussein, M. Z., Yeap, S. K., & Omar, A. R. (2020). In vitro evaluation of curcumin-encapsulated chitosan nanoparticles against feline infectious peritonitis virus and pharmacokinetics study in cats. *BioMed Research International*, 2020.
- Okabe, S., Takeuchi, K., Urushidani, T., & Takagi, K. (1977). Effects of cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, on various experimental gastric and duodenal ulcers. *The American Journal of Digestive Diseases*, *22*(8), 677–684.
- Osorio, F. A., Molina, P., Matiacevich, S., Enrione, J., & Skurtys, O. (2011). Characteristics of hydroxy propyl methyl cellulose (HPMC) based edible film

- developed for blueberry coatings. *Procedia Food Science*, 1, 287–293.
- Pan, C. J., Tang, J. J., Weng, Y. J., Wang, J., & Huang, N. (2006). Preparation, characterization and anticoagulation of curcumin-eluting controlled biodegradable coating stents. *Journal of Controlled Release*, 116(1), 42–49.
- Pandey, S. P., Shukla, T., Dhote, V. K., Mishra, D. K., Maheshwari, R., & Tekade, R. K. (2018). Use of polymers in controlled release of active agents. In *Basic Fundamentals of Drug Delivery* (pp. 113–172). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817909-3.00004-2>
- Parize, A. L., Stulzer, H. K., Laranjeira, M. C. M., Brighente, I. M. da C., & Souza, T. C. R. de. (2012). Evaluation of chitosan microparticles containing curcumin and crosslinked with sodium tripolyphosphate produced by spray drying. *Química Nova*, 35(6), 1127–1132. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000600011>
- Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. R. (2016). *Introduction to Spectroscopy*.
- Peppas, N. A., & Sahlin, J. J. (1996). Hydrogels as mucoadhesive and bioadhesive materials: a review. *Biomaterials*, 17(16), 1553–1561.
- Popeski-Dimovski, R. (2015). Work of adhesion between mucin macromolecule and calcium-alginate gels on molecular level. *Carbohydrate Polymers*, 123, 146–149. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01.033>
- Porfirio, L. de O., Costa, A. A., Conceição, R. R., Matos, T. de O., Almeida, E. D. P., Sarmiento, V. H. V., Araújo, A. A. S., Nunes, R. de S., & Lira, A. A. M. (2015). Compatibility study of hydroxypropylmethylcellulose films containing zidovudine and lamivudine using thermal analysis and infrared spectroscopy. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 120(1), 817–828.
- Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091–20112.
- Rainsford, K. D. (1983). Microvascular injury during gastric mucosal damage by anti-inflammatory drugs in pigs and rats. *Agents and Actions*, 13(5), 457–460.

- Rajasekar, A., & others. (2015). Facile synthesis of curcumin nanocrystals and validation of its antioxidant activity against circulatory toxicity in Wistar rats. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 15(6), 4119–4125.
- Rao, M. N. A. (1997). Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 49(1), 105–107.
- Rapier, C. E., Shea, K. J., & Lee, A. P. (2021). Investigating PLGA microparticle swelling behavior reveals an interplay of expansive intermolecular forces. *Scientific Reports*, 11(1), 14512. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93785-6>
- Rastogi, L., Patnaik, G. K., & Dikshit, M. (1998). Free radicals and antioxidant status following pylorus ligation induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacological Research*, 38(2), 125–132.
- Revathi, M., Saravanan, R., & Shanmugam, A. (2012). Production and characterization of chitinase from *Vibrio* species, a head waste of shrimp *Metapenaeus dobsonii* (Miers, 1878) and chitin of *Sepiella inermis* Orbigny, 1848. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 03(04), 392–397. <https://doi.org/10.4236/abb.2012.34056>
- Ribani, M., Bottoli, C. B. G., Collins, C. H., Jardim, I. C. S. F., & Melo, L. F. C. (2004). Validation for chromatographic and electrophoretic methods. *Quimica Nova*, 27(5), 771–780.
- Rinaudo, M. (2006). Chitin and chitosan: properties and applications. *Progress in Polymer Science*, 31(7), 603–632.
- Ritger, P. L., & Peppas, N. A. (1987). A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, 5(1), 37–42.
- Robert, M. E., Eric, J. B., & others. (1992). *Chitin Chemistry, The*.
- Robinson, D. I. (2010). Control of genotoxic impurities in active pharmaceutical ingredients: a review and perspective. *Organic Process Research & Development*, 14(4), 946–959.
- Rosen, Y., Gurman, P., & Elman, N. (2017). *Drug Delivery: An Integrated Clinical*

and Engineering Approach.

- Rossi, S., Ferrari, F., Bonferoni, M. C., Sandri, G., Faccendini, A., Puccio, A., & Caramella, C. (2014). Comparison of poloxamer-and chitosan-based thermally sensitive gels for the treatment of vaginal mucositis. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *40*(3), 352–360.
- Salvador, M. (2017). Preparation of Chitosan Hydrogels and Its Pharmaceutical Drug Delivery. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *6*(4), 703–714. <https://doi.org/10.20959/wjpps20174-8931>
- Santos, A. M. dos. (2019). *Sistemas multifuncionalizados empregando nanopartículas de quitosana ancoradas com metotrexato e incorporadas em micropartículas baseadas em amido resistente/pectina como estratégia para liberação cólon-específica do 5-fluorouracil como pot.*
- Saralkar, P., & Dash, A. K. (2017). Alginate nanoparticles containing curcumin and resveratrol: preparation, characterization, and in vitro evaluation against DU145 prostate cancer cell line. *AAPS Pharmscitech*, *18*(7), 2814–2823.
- Saranya, T. S., Rajan, V. K., Biswas, R., Jayakumar, R., & Sathianarayanan, S. (2018). Synthesis, characterisation and biomedical applications of curcumin conjugated chitosan microspheres. *International Journal of Biological Macromolecules*, *110*, 227–233.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.12.044>
- Sarode, A. L., Sandhu, H., Shah, N., Malick, W., & Zia, H. (2013). Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.
<https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.012>
- Savill, J. (1997). Apoptosis in resolution of inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, *61*(4), 375–380.
- Schindwein, W. S., & Gibson, M. (2018). *Pharmaceutical Quality by Design: a practical approach*. John Wiley & Sons.
- Schwegman, J. J., Hardwick, L. M., & Akers, M. J. (2005). *Practical Formulation*

- and Process Development of Freeze-Dried Products. *Pharmaceutical Development and Technology*, 10(2), 151–173. <https://doi.org/10.1081/pdt-56308>
- Shariatnia, Z. (2019). Pharmaceutical applications of chitosan. *Advances in Colloid and Interface Science*, 263, 131–194. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2018.11.008>
- Sharma, R. A., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2005). Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 41(13), 1955–1968. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.05.009>
- Shaw, D. J. (1975). *Introdução à Química dos Colóides e de Superfícies*. E. Blücher.
- Siepmann, J., Kranz, H., Bodmeier, R., & Peppas, N. A. (1999). HPMC-matrices for controlled drug delivery: a new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharmaceutical Research*, 16(11), 1748–1756.
- Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2012). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 163–174. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.028>
- Silverstein, R. M., Webster, F. X., & Kiemle, D. J. (2000). Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 6ª. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 67–78.
- Singh, A., & Mooter, G. Van Den. (2015). *Spray drying formulation of amorphous solid dispersions*. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.12.010>
- Singh, B., Dahiya, M., Saharan, V., & Ahuja, N. (2005). Optimizing drug delivery systems using systematic" design of experiments." Part II: retrospect and prospects. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 22(3).
- Singh, B., Kapil, R., Nandi, M., & Ahuja, N. (2011). Developing oral drug delivery systems using formulation by design: vital precepts, retrospect and prospects. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 8(10), 1341–1360.

- Sogias, I. A., Williams, A. C., & Khutoryanskiy, V. V. (2008). Why is chitosan mucoadhesive? *Biomacromolecules*, *9*(7), 1837–1842.
- Somashekarappa, H., Prakash, Y., Hemalatha, K., Demappa, T., & Somashekar, R. (2013). Preparation and characterization of HPMC/PVP blend films plasticized with sorbitol. *Indian Journal of Materials Science*, *2013*.
- Somasundaram, S., Hayllar, H., Rafi, S., Wrigglesworth, J. M., Macpherson, A. J., & Bjarnason, I. (1995). The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol*, *30*, 289–299.
- Soni, G., Yadav, K. S., & Gupta, M. K. (2020). QbD based approach for formulation development of spray dried microparticles of erlotinib hydrochloride for sustained release. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *57*, 101684.
- Spagnol, C. M., Zaera, A. M., Isaac, V. L. B., Corrêa, M. A., & Salgado, H. R. N. (2018). Release and permeation profiles of spray-dried chitosan microparticles containing caffeic acid. *Saudi Pharmaceutical Journal*, *26*(3), 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.12.021>
- Sreekumar, S., Goycoolea, F. M., Moerschbacher, B. M., & Rivera-Rodriguez, G. R. (2018a). Parameters influencing the size of chitosan-TPP nano- and microparticles. *Scientific Reports*, *8*(1), 4695. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23064-4>
- Sreekumar, S., Goycoolea, F. M., Moerschbacher, B. M., & Rivera-Rodriguez, G. R. (2018b). Parameters influencing the size of chitosan-TPP nano-and microparticles. *Scientific Reports*, *8*(1), 4695.
- Streubel, A., Siepmann, J., & Bodmeier, R. (2006). Gastroretentive drug delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, *3*(2), 217–233.
- Tanaka, J., Yuda, Y., Inouye, S., & Yamakawa, T. (2001). The role of nitric oxide in the gastric acid secretion induced by ischemia--reperfusion in the pylorus-ligated rat. *European Journal of Pharmacology*, *424*(1), 69–74.
- Teegarden, D. M. (2004). *Polymer chemistry: introduction to an indispensable*

science. NSTA Press.

- Teng, D. (2011). From chitin to chitosan. In *Chitosan-based hydrogels: Functions and application* (pp. 2–33). CRC Press Boca Raton, Florida.
- Timmermans, J., & Moës, A. J. (1994). Factors controlling the buoyancy and gastric retention capabilities of floating matrix capsules: New data for reconsidering the controversy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 83(1), 18–24. <https://doi.org/10.1002/jps.2600830106>
- Togkalidou, T., Braatz, R. D., Johnson, B. K., Davidson, O., & Andrews, A. (2001). Experimental design and inferential modeling in pharmaceutical crystallization. *AIChE Journal*, 47(1), 160–168.
- Tønnesen, H. H., & Karlsen, J. (1985). Studies on curcumin and curcuminoids. *Zeitschrift Für Lebensmittel-Untersuchung Und Forschung*, 180(5), 402–404.
- Vareed, S. K., Kakarala, M., Ruffin, M. T., Crowell, J. A., Normolle, D. P., Djuric, Z., & Brenner, D. E. (2008). Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 17(6), 1411–1417.
- Varum, F. O., Basit, A. W., Sousa, J., & Veiga, F. (2008). Estudos de mucoadesão no trato gastrointestinal para o aumento da biodisponibilidade oral de fármacos. *Revista Brasileira de Ciências Farmaceuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44(4), 535–548. <https://doi.org/10.1590/S1516-93322008000400002>
- Verma, R. K., & Garg, S. (2004). Compatibility studies between isosorbide mononitrate and selected excipients used in the development of extended release formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35(3), 449–458.
- Vyazovkin, S., Koga, N., & Schick, C. (2018). *Handbook of thermal analysis and Calorimetry: Recent Advances, techniques and applications*.
- Wallace, John L. (2000). How do NSAIDs cause ulcer disease? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 14(1), 147–159.
- Wallace, JOHN L, Keenan, C. M., & Granger, D. N. (1990). Gastric ulceration

- induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 259(3), G462--G467.
- Wang, K., Bai, F., Zhou, X., Wang, J., Li, Y., Xu, H., Gao, R., Wu, H., Liu, K., & Zhao, Y. (2021). Characterization of chondroitin sulfates isolated from large hybrid sturgeon cartilage and their gastroprotective activity against ethanol-induced gastric ulcers. *Food Chemistry*, 363, 130436.
- Wang, L., Dong, W., & Xu, Y. (2007). Synthesis and characterization of hydroxypropyl methylcellulose and ethyl acrylate graft copolymers. *Carbohydrate Polymers*, 68(4), 626–636.
- Wichitnithad, W., Jongaroonngamsang, N., Pummangura, S., & Rojsitthisak, P. (2009). A simple isocratic HPLC method for the simultaneous determination of curcuminoids in commercial turmeric extracts. *Phytochemical Analysis*, 20(4), 314–319. <https://doi.org/10.1002/pca.1129>
- Wilson, C. G., Washington, N., Greaves, J. L., Kamali, F., Rees, J. A., Sempik, A. K., & Lampard, J. F. (1989). Bimodal release of ibuprofen in a sustained-release formulation: a scintigraphic and pharmacokinetic open study in healthy volunteers under different conditions of food intake. *International Journal of Pharmaceutics*, 50(2), 155–161. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(89\)90140-3](https://doi.org/10.1016/0378-5173(89)90140-3)
- Wong, C. Y., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2018). Microparticles, microcapsules and microspheres: A review of recent developments and prospects for oral delivery of insulin. *International Journal of Pharmaceutics*, 537(1–2), 223–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.036>
- Wypych, G. (2012). *Handbok of Polymers*. <https://doi.org/10.1016/B978-1-895198-47-8.50001-1>
- Zagari, R. M., Rabitti, S., Eusebi, L. H., & Bazzoli, F. (2018). Treatment of *Helicobacter pylori* infection: A clinical practice update. *European Journal of Clinical Investigation*, 48(1), 2–7. <https://doi.org/10.1111/eci.12857>
- Zhang, Q., Li, X., & Jasti, B. R. (2021). Role of Physicochemical Properties of

Some Grades of Hydroxypropyl Methylcellulose on In Vitro Mucoadhesion.
International Journal of Pharmaceutics, 121218.

Zorofchian Moghadamtousi, S., Abdul Kadir, H., Hassandarvish, P., Tajik, H.,
Abubakar, S., & Zandi, K. (2014). A review on antibacterial, antiviral, and
antifungal activity of curcumin. *BioMed Research International*, 2014.
<https://doi.org/10.1155/2014/186864>