RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 09/12/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE BIOMATERIAIS E BIOPROCESSOS
MESTRADO PROFISSIONAL

PEDRO LUIS COLTURATO

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE NANOCELULOSE PARA LIBERAÇÃO DE VITAMINA D3

ARARAQUARA - SP

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE NANOCELULOSE PARA LIBERAÇÃO DE VITAMINA D3

PEDRO LUIS COLTURATO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos (Mestrado Profissional), Área de Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos.

ORIENTADORA: Prof.ª Dr.ª Danielle Goveia

ARARAQUARA - SP

2019

Colturato, Pedro Luis.
C725d Desenvolvimento e caracterização de membranas de nanocelulose para liberação de vitamina D3 / Pedro Luis Colturato. – Araraquara: [S.n.], 2019.
80 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos. Área de Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos.

Orientador: Danielle Goveia.

1. Membranas de Nanocelulose. 2. Sistema de liberação de drogas. 3. Colecalciferol. 4. PVAl. 5. Bioprodutos. I. Goveia, Danielle, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030170P0
Esta ficha não pode ser modificada

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE MEMBRANAS DE NANOCELULOSE PARA LIBERAÇÃO DE VITAMINA D3

AUTOR: PEDRO LUIS COLTURATO
ORIENTADORA: DANIELLE GOVEIA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em ENGENHARIA DE BIOMATERIAIS E BIOPROCESSOS, área: Biomateriais, Bioprocessos, Bioprodutos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. DANIELLE GOVEIA
Câmpus Experimental de Itapeva / UNESP

Prof. Dr. PAULO SERGIO TONELLO
Departamento de Engenharia Ambiental / Instituto de Ciência e Tecnologia - UNESP - Sorocaba

Prof. Dr. AUGUSTO BATAGIN NETO
Câmpus Experimental de Itapeva / UNESP

Araraquara, 09 de dezembro de 2019

Dedico essa dissertação aos meus pais

Pedro e Nadeide, a minha irmã Ana Gilda,

a minha esposa Simone, aos meus filhos

Bruno e Milena, aos amigos Ivonete, Rodrigo,

Hiata, Luciana, Luana, Lowenne e Leonardo

pelo carinho, amor e suporte.

AGRADECIMENTOS

À Prof.ª Dr.ª **Danielle Goveia** pela orientação, confiança, paciência, oportunidades oferecidas e por todos os valiosos ensinamentos.

Ao Prof. Dr. **Rondinelli Donizetti Herculano** pela parceria na realização de análises de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier.

Ao Prof. Dr. **Higor Rogério Favarim**, pela excelente ajuda na interpretação da espectrofotometria UV-Vis.

Ao Prof. Dr. **Augusto Batagin Neto** e ao Prof. Dr. **José Cláudio Caraschi**, membros da banca examinadora do trabalho de qualificação, pelas correções e contribuição com esse trabalho.

Ao Prof. Dr. **Paulo Sérgio Tonello,** membro da banca examinadora do trabalho de dissertação, pelas contribuições, sugestões e ensinamentos.

Ao **Vínicius de Jesus Carvalho de Souza** pela preparação da nanocelulose do línter de algodão.

À **Faculdade de Ciências Sociais e Agrárias de Itapeva** (FAIT) pela parceria na utilização dos laboratórios e reagentes.

À empresa **Taquari Indústria e Comércio de Papéis Ltda** pela realização dos testes mecânicos de tração no equipamento Dinamômetro.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES).

À FAPESP - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Processo nº 2016/23728-8, pelo apoio financeiro para a realização desta pesquisa.

Ao **Campus Experimental de Itapeva** pelo acesso à infraestrutura, cessão de materiais e equipamentos para a produção e análise dos dados.

À seção de **Pós-Graduação em Engenharia de Biomateriais e Bioprocessos**, Unesp-Campus Araraquara, em especial à servidora **Claudia Lúcia Molina**.

Meus sinceros agradecimentos.

As convicções são inimigas mais perigosas da verdade do que as mentiras.

Friedrich Nietzsche

RESUMO

Estudos epidemiológicos mostram que uma parcela significativa da população mundial, independente de idade, etnia e localização geográfica, apresenta baixos níveis séricos de vitamina D3. Neste contexto, a incorporação da vitamina D3 em novos sistemas de liberação de fármacos, como os sistemas transdérmicos, têm sido apontados como alternativa para a administração deste medicamento. A extração da nanocelulose de fibras vegetais e sua utilização na fabricação de insumos da área da saúde tem se destacado na medicina, pois apresenta propriedades como biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade. A celulose tem um longo histórico de aplicações na área da saúde, agindo como mediador na liberação controlada de fármacos, mas sua utilização nanoestruturada em membranas, como sistema de liberação local de fármacos ainda é um desafio. Neste estudo foi desenvolvida uma membrana, pela técnica de "*casting*", de nanocelulose extraída do linter de algodão e vitamina D3 acrescidos dos componentes, álcool polivinílico, glicerina e *tween* 80. A nanocelulose e as membranas foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), teste de tração no dinamômetro e a cinética de liberação do fármaco por espectroscopia molecular no ultravioleta visível (UV-Vis). A membrana apresentou reprodutibilidade na síntese, ótimas propriedades físicas como flexibilidade, transparência e elasticidade, bem como resistência adequada para aplicações biomédicas. Por meio do FT-IR observou-se a presença de todos os componentes ativos na amostra, sem alteração estrutural ou formação de novas ligações. Os resultados da MEV-FEG mostraram cristais do fármaco na superfície e no "*bulk*" da membrana. A liberação da vitamina D3 em solução alcóolica, ocorreu de forma crescente e rápida, com valores de 3029 UI mL^{-1} de vitamina D3 em 60 minutos. Desta forma este estudo revelou a possibilidade do uso da membrana na liberação sustentada de vitamina D3, o novo biomaterial obtido pode no futuro se transformar em um novo modelo de suplementação para pessoas com deficiência de vitamina D3.

Palavras Chave: Membranas de Nanocelulose. Sistema de liberação de drogas. Colecalciferol. PVAl. Bioprodutos.

ABSTRACT

Epidemiological studies show that a significant portion of the population has low serum vitamin D3 levels, regardless of age, ethnicity and geographical location. In this context, the incorporation of vitamin D3 in new drug delivery systems, such as transdermal systems, has been suggested as an alternative for the administration of this drug. The extraction of nanocellulose from plant fibers and its use in the manufacture of health inputs has been highlighted in medicine, as it has properties such as biocompatibility, biodegradability and low toxicity. Cellulose has a long history of healthcare applications, acting as a mediator in controlled drug release, but its nanostructured use in membranes as a local drug delivery system is still a challenge. In this study a membrane was developed by casting technique of nanocellulose extracted from cotton linter and vitamin D3 plus the components, polyvinyl alcohol, glycerin and tween 80. Nanocellulose and membranes were characterized by high scanning electron microscopy. resolution (SEM-FEG), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), dynamometer tensile test and drug release kinetics by visible ultraviolet molecular spectroscopy (UV-Vis). The membrane showed reproducibility in synthesis, excellent physical properties such as flexibility, transparency and elasticity, as well as adequate resistance for biomedical applications. Through the FT-IR it was observed the presence of all active components in the sample, without structural alteration or formation of new bonds. SEM-FEG results showed drug crystals on the membrane surface and bulk. The release of vitamin D3 in alcoholic solution occurred rapidly and rapidly, with values of 3029 IU mL-1 of vitamin D3 in 60 minutes. Thus, this study revealed the possibility of using the membrane in sustained release of vitamin D3, the new biomaterial obtained may in the future become a new supplementation model for people with vitamin D3 deficiency.

Keywords: Nanocellulose Membranes. Drug release system. Cholecalciferol. PVAl. Bioproducts.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular da vitamina D3 19
Figura 2 – Vias metabólicas da vitamina D3. 20
Figura 3 - Resumo da via da vitamina D3 e funções na pele humana. 21
Figura 4 - Prevalência mundial da deficiência da vitamina D3 em adultos.....22
Figura 5 - Estrutura molecular da celulose.....24
Figura 6 - Microscopia eletrônica de transmissão dos três principais tipos de nanocelulose (nanocelulose cristalina, nanofibrilada e bacteriana).....25
Figura 7- Ilustração esquemática do mecanismo hipotético proposto de liberação da Vitamina D3 na pele através da aplicação da membrana de NC. 28
Figura 8 - Estrutura química do PVAL. 30
Figura 9 - Estrutura molecular do Tween 80. 31
Figura 10 - Estrutura química da glicerina.....33
Figura 11 - Ilustração da técnica utilizada para a produção da membrana de nanocelulose acrescidos do componente ativo vitamina D3. 35
Figura 12 - Teste mecânico de tração e alongamento das membranas de nanocelulose 36
Figura 13 - Aspectos gerais e caracterização visual da membrana de nanocelulose. 41
Figura 14 - Espectro no FT-IR da nanocelulose. 46
Figura 15 - Espectro no FT-IR da glicerina.....47
Figura 16 - Espectro do infravermelho do PVAL. 48
Figura 17 - Espectro do infravermelho da Vitamina D3 em solução alcóolica.....49
Figura 18 - Espectro do infravermelho da membrana nanovit. 50
Figura 19 - Espectro de absorção no FT-IR da membrana controle e membrana nanovit. 51
Figura 20 - Análise de microscopia eletrônica de varredura (MEV-FEG) da nanocelulose com aumento de 100.000 vezes. 53
Figura 21 - Análise de microscopia eletrônica (MEV-FEG) da membrana controle, ausência de VITD3, com aumento de 100.000 vezes. 54
Figura 22 - Análise de microscopia eletrônica (MEV-FEG) da membrana nanovit com aumento de 25.000 vezes. 55

Figura 23 - Análise de microscopia eletrônica (MEV-FEG) da membrana nanovit aumentada 1.500 vezes (A) e 50.000 vezes (B). 56
Figura 24 - Imagem de MEV-FEG da membrana nanovit após procedimento de liberação em solução alcóolica.....57
Figura 25 - Espectro de absorção da Vitamina D3 em solução alcóolica.....58
Figura 26 - Curva de calibração da Vitamina D3 diluída em álcool etílico absoluto. Leituras realizadas em 265 nm. 59
Figura 27 - Espectro UV-Vis dos líquidos receptores selecionados.....61
Figura 28 - Espectro de absorção molecular UV-Vis dos constituintes da membrana 62
Figura 29 - Espectro UV-Vis de liberação da membrana controle em função do tempo de liberação.....63
Figura 30 - Espectro UV-Vis de liberação da membrana nanovit em função do tempo de liberação.....64
Figura 31 - Espectro de absorção UV-VIS da membrana nanovit super em função do tempo de liberação.....65
Figura 32 - Curva de liberação da Vitamina D3 nas membranas nanovit e nanovit super em 265 nm. 67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Doses de manutenção diárias da vitamina D3 recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência.....23
Tabela 2 - Composição das membranas.....34
Tabela 3 - Características encontradas nas membranas controle e nanovit.....42
Tabela 4 - Valores médios dos resultados do módulo de Young, deformação específica, força e alongamento.....43
Tabela 5 – Valores médios e desvio padrão dos dados dos testes de esmagadura e resistência ao rasgo. 45
Tabela 6 - Análise comparativa da posição das bandas e tipo de vibração.....52
Tabela 7- Leitura de absorbância em 265 nm nas membranas controle, nanovit e nanovit super em função do tempo de liberação.....66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Principais fontes de nanocelulose, procedimento de extração e tipo de nanocelulose. 26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 16
1.1. Objetivo geral 18
1.2. Objetivos específicos 18
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 19
2.1. Vitamina D3 19
2.2. Nanocelulose 24
2.3. Liberação de Fármacos 26
3. MATERIAIS E MÉTODOS 30
3.1. Materiais 30
3.1.1. Álcool Polivinílico (PVAL) 30
3.1.2. Tensoativo Polissorbato 80 (*Tween* 80) 31
3.1.3. Nanocelulose 32
3.1.4. Vitamina D3 32
3.1.5. Glicerina: 33
3.2. Métodos 33
3.2.1. Síntese das membranas 33
3.2.2. Caracterização física da membrana 35
3.2.3. Espectroscopia no infravermelho com transformada de fourier (FT-IR) 38
3.2.4. Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) 38
3.2.5. Estudos de liberação do fármaco 39
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 41
4.1. Caracterização e dimensões das membranas 41
4.1.1. Testes mecânicos de tração 42
4.1.2. Teste de compressão e resistência ao rasgo 44
4.2. Caracterização por FT-IR dos componentes e das membranas. 46

4.3. Caracterização da nanocelulose e das membranas por Microscopia Eletrônica de Alta Resolução (MEV-FEG). 53
4.4. Estudo da liberação do fármaco 58
4.4.1. Seleção do comprimento de onda 58
4.4.2. Curva padrão de calibração da resposta óptica da Vitamina D3. 59
4.4.3. Escolha do líquido receptor para avaliar a liberação da Vitamina D3:...60
4.4.4. Leitura dos picos de absorbância dos reagentes.....61
4.4.5. Estudo de liberação do princípio ativo no líquido receptor 62
5. CONCLUSÃO 69
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 71

1. INTRODUÇÃO

A vitamina D3 (VITD3) ou colecalciferol é um hormônio esteroide produzido a partir da ação fotolítica da radiação ultravioleta B sobre a molécula de 7-dehidrocolesterol encontrado no tecido epitelial, originando a pré-vitamina D3, a qual após absorvida, é metabolizada pelo fígado em 25-hidroxivitamina D3 e chegando até os túbulos renais é convertida na sua forma ativa a 1,25-di-hidroxivitamina D3 (KWAK et al., 2014). Evidências laboratoriais indicam que a forma hormonal ativa da VITD3 gera um número de respostas biológicas extra esqueléticas, além das já observadas no metabolismo ósseo, incluindo regulação da proliferação celular da pele, efeitos no sistema cardiovascular, proteção contra um número de doenças autoimunes, esclerose múltipla, câncer, obesidade e doença inflamatória intestinal (CHRISTAKOS et al., 2015).

Nos últimos anos, a VITD3 recebeu maior atenção devido à deficiência deste hormônio e do aumento de casos de raquitismo, tornando-se uma questão de saúde global. Estudos epidemiológicos demonstram níveis baixos desta vitamina em todo a população mundial, independente de faixa etária, escolaridade ou raça (PALACIOS; GONZALEZ, 2014).

Os três principais fatores para manter níveis saudáveis de VITD3 são a ingestão adequada de alimentos ricos em colecalciferol, exposição adequada aos raios UV-B do sol para permitir a síntese transdérmica deste hormônio e suplementação adequada. Portanto, as populações que não possuem uma ou mais dessas fontes de VITD3 correm risco de deficiência (REJINOLD et al., 2019). No entanto os métodos orais de ingestão possuem limitações em pacientes com distúrbios intestinais, doença de Crohn, distúrbios hepáticos, gástricos e renais crônicos. Estes pacientes possuem a absorção intestinal desta vitamina comprometida (BARRAL; 2007; COSTA, 2017).

Os principais fatores de risco para a diminuição dos níveis séricos de VITD3 são: uso excessivo de protetores solares, estilo de vida em ambientes de trabalho fechados, uso crônico de medicamento que reduz o colesterol sérico e consequentemente diminuição dos níveis de 7-dehidrocolesterol na pele, idade avançada, distância da linha do Equador, poluição do ar, pele negra, tabagismo,

síndromes de má absorção intestinal, entre outros (PEIXOTO et al., 2012; JORGE et al., 2018).

A VITD3 exibe baixa solubilidade em água, inúmeras formulações, como lipossomos, emulsões lipídicas e micelas mistas, foram criadas para aumentar a sua solubilidade. No entanto, essas formulações são instáveis e ocorre facilmente a degradação e oxidação durante o armazenamento. Assim, estudos de incorporação da VITD3 em novos sistemas de liberação são ainda necessários (LI et al., 2014; BURKIEWICZ et al., 2012).

Neste contexto, os materiais à base de nanocelulose (NC) têm potencial para serem usados como compostos de liberação controlada de cosméticos e drogas. Além do efeito sistêmico, também tem sido explorada a liberação local de fármacos com materiais à base de NC. Os materiais transdérmicos desenvolvidos, como membranas, hidrogéis e microesferas, potencializam a eficácia da droga reduzindo os efeitos colaterais. (HALIB et al., 2017).

O objetivo deste estudo é desenvolver um sistema de liberação da VITD3, empregando-se uma matriz de NC extraída do linter de algodão. Desta forma, foi obtida uma membrana com a adição do álcool polivinílico, glicerina e *tween* 80. O álcool polivinílico foi utilizado visando potencializar a permeação cutânea do medicamento. Como a VITD3 é lipossolúvel, foi utilizada a glicerina como agente solubilizador e tal composto também pode facilitar o deslocamento do fármaco na matriz polimérica. Na etapa de síntese da membrana, foi adicionado o surfactante *tween* 80 para diminuir a tensão superficial entre os componentes da formulação, uma vez que a nanocelulose tem caráter hidrofílico e a VITD3 é lipofílica, este composto é conhecido por atuar com um carreador de fármacos lipossolúveis. Desta forma, usando um polímero natural (nanocelulose), com um polímero sintético (álcool polivinílico) e um surfactante foi desenvolvida uma membrana para a liberação da VITD3, que poderá no futuro ser utilizada como modelo de suplementação desta vitamina ou até mesmo ser empregada em tratamentos tópicos da pele, como curativos ou potencial efeito cosmético na regeneração e cicatrização do tecido epitelial cutâneo.

5. CONCLUSÃO

Neste estudo, a vitamina D3 foi incorporada em um novo sistema de liberação de drogas, formado pela associação entre a nanocelulose, extraída do línter de algodão e o álcool polivinílico com a possibilidade de desenvolver um novo bioproduto de liberação sustentada.

A técnica de produção da membrana por "*casting*" revelou-se reprodutível facilitando a produção de novas membranas. A membrana formada apresentou flexibilidade e elasticidade própria para uso em sistemas de liberação de drogas. Analisando as características físicas pode-se afirmar que a adição do componente ativo proporcionou um incremento na resistência mecânica da membrana. O módulo de Young, em média 0,46 MPa, indicou que há resistência suficiente para aplicação biomédica funcionando como uma verdadeira matriz para incorporação da vitamina D3.

Os resultados indicam que há compatibilidade entre os constituintes da membrana, revelada pelo espectro de FT-IR, sem formação de novas ligações químicas. As análises de MEV-FEG mostraram distribuição homogênea dos materiais, sem porosidade e leve textura superficial, destacando-se a presença cristais do fármaco na superfície e no "*bulk*" da membrana.

A cinética de liberação da vitamina D3 em solução alcóolica, ocorreu de forma crescente, gradativa e rápida, tais resultados sugerem que este biomaterial tem excelente potencial na liberação desta vitamina, revelado pelas curvas de liberação da vitamina D3 por espectroscopia no UV-Vis. Percebe-se que correlacionando os resultados obtidos nas curvas de liberação da VITD3 com as imagens obtidas por MEV-FEG ocorre desestruturação interna nas membranas e isto possivelmente indica que a liberação do fármaco ocorre por erosão. Desta forma este estudo revelou a possibilidade do uso da membrana na liberação sustentada de vitamina D3, o novo biomaterial obtido pode no futuro se transformar em um novo modelo de suplementação para pessoas com deficiência de vitamina D3.

Percebe-se neste estudo alguns pontos que podem ser melhorados e implementados no futuro: i) necessidade da escolha de um líquido receptor mais similar com a pele humana, ii) a utilização de métodos analíticos de quantificação da

VITD3 que sofram menos interferentes dos componentes da formulação, iii) a aplicação da membrana em estudos de liberação do fármaco "*in vivo" e* iv) desenvolvimento de um protocolo de controle de qualidade das membrana para verificação da estabilidade de seus componentes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABITBOL, T.; RIVKIN, A.; CAO, Y.; NEVO, Y.; ABRAHAM, E.; BEN-SHALOM, T.; SHOSEYOV, O. Nanocellulose, a tiny fiber with huge applications. **Current opinion in biotechnology**, v. 39, p. 76-88, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, volume 1. 5ª Ed. Brasilia,2010.

ALMOUAZEN, E.; BOURGEOIS, S.; JORDHEIM, L. P.; FESSI, H.; BRIANÇON, S. Nanoencapsulation of vitamin D3 active metabolites for application in chemotherapy: formulation study and in vitro evaluation. **Pharmaceutical Research**. 30, 1137– 1146. 2013.

ANICUTA, S. G.; DOBRE, L.; STROESCU, M.; JIPA, I. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy for characterization of antimicrobial films containing chitosan. **Analele Universită Ńii din Oradea Fascicula: Ecotoxicologie, Zootehnie şi Tehnologii de Industrie Alimentară**, p. 1234-1240, 2010.

ASHOK, K.; KUMAR, R. To develop a simple (UV-VIS spectrometric) method for the estimation of multivitamin with special reference to capsules & tablets. **Genesis Journals: Pharmagene**, v. 2, n. 1, p. 43-8, 2011.

BALLARD, J. M.; ZHU, L.; NELSON, E. D.; SEBURG, R. A. Degradation of vitamin D3 in a stressed formulation: the identification of esters of vitamin D3 formed by a transesterification with triglycerides. J. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. 43, 142–150. 2007.

BARRAL, D. Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada,** v. 7, n. 3, p. 309–315, 2007.

BARRETO, J.G.; TITA, D. L.; ORLANDI, M. O. Development of an automated method to perform a quantitative study of particle size distribution and the effect of a conductive layer in scanning electron microscopy. **Química Nova**, v. 42, n. 4, p. 447-452, 2019.

BELBEKHOUCHE, S.; BRAS, J.; SIQUEIRA, G.; CHAPPEY, C.; LEBRUN, L.; KHELIFI, B.; DUFRESNE, A. Water sorption behavior and gas barrier properties of

cellulose whiskers and microfibrils films. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, n. 4, p. 1740-1748, 2011.

BÖRJESSON, M.; WESTMAN, G. Crystalline nanocellulose: Preparation, modification, and properties. **Cellulose-Fundamental Aspects and Current Trends; InTechOpen**: Londres, 2015. p. 159-191.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC n.166, de 24 de julho de 2017. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 25 jul. 2017.

BURKIEWICZ, C. J. C. C.; GUADAGNIN, F. A.; SKARE, T. L.; NASCIMENTO, M. M. D.; SERVIN, S. C. N.; SOUZA, G. D. D. Vitamina D e cicatrização de pele: estudo prospectivo, duplo-cego, placebo controlado na cicatrização de úlceras de perna. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 39, n. 5, p. 401-407, 2012.

CALLISTER JR., W. D.; RETHWISCH, D. G. **Ciência e Engenharia dos Materiais: Uma Introdução**. 8. Ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012. 487-503 p.

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011.

CHRISTAKOS, S.; DHAWAN, P.; VERSTUYF, A.: VERLINDEN, L.; CARMELIET, G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. **Physiological reviews**, v. 96, n. 1, p. 365-408, 2015.

CINMAN, José Luiz Ferreira. **Desenvolvimento de um novo sistema dinâmico para avaliação da liberação de fármacos**. 2014. 59 f. Dissertação (mestrado em Biociências) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências e Letras de Assis, 2014.

COELHO, Sebastião de Lima. **Desenvolvimento e caracterização de hidrogel para liberação de nitrofurazona**. 2012. 85f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade de Sorocaba, Sorocaba, 2012.

COSTA, Gabriela Maria D'Angelo. **Desenvolvimento e avaliação de sistemas transdérmicos com a adição de vitamina D3**. 2017. 132f. Dissertação (Mestrado

em Produção e Controle Farmacêutico) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

DAMÁSIO, Renato Augusto Pereira. **Caracterização e aplicações de celuloses nanofibrilada (CNF) e nanocristalina (CNC).** 2015. 90f. Dissertação (Mestrado em Ciência Florestal) Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2015.

DASH, S.; MURTHY, P. N.; NATH, L.; CHOWDHURY, P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 67, n. 3, p. 217-23, 2010.

DINIZ, H. F.; ROMÃO, M. F.; ELIAS, R. M.; ROMÃO JÚNIOR, J. E. Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.34, n.1, p.58-63, 2012.

DRAGO, Bruno de Camargo. **Avaliação da liberação sustentada de fármaco e nanopartícula utilizando membranas de látex natural como carreador**. 2015. 84 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Química, Araraquara, 2015.

DREXLER, K. E. Nanotechnology: from Feynman to funding. Bulletin of Science, **Technology & Society**, v. 24, n. 1, p. 21-27, 2004.

DUFRESNE, A. Nanocellulose: a new ageless bionanomaterial. **Materials today**, v. 16, n. 6, p. 220-227, 2013.

FAKHOURI, F. M.; FONTES, L. C. B.; DE MACEDO GONÇALVES, P. V.; MILANEZ, C. R.; STEEL, C. J.; COLLARES-QUEIROZ, F. P. Filmes e coberturas comestíveis compostas à base de amidos nativose gelatina na conservação e aceitação sensorial de uvas Crimson. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 2, p. 369-375, 2007.

FISCHER, M. R.; GARCIA, M. C. F.; NOGUEIRA, A. L.; PORTO, L. M.; DOS SANTOS SCHNEIDER, A. L.; PEZZIN, A. P. T. Biossíntese e caracterização de nanocelulose bacteriana para engenharia de tecidos. **Matéria** (Rio de Janeiro.), Rio de Janeiro, v. 22, supl. 1, e11934, 2017.

FRONE, A. N.; PANAITESCU, D. M.; DONESCU, D.; SPATARU, C. I.; RADOVICI, C.; TRUSCA, R.; SOMOGHI, R. Preparation and characterization of PVA composites with

cellulose nanofibers obtained by ultrasonication. **BioResources**, v. 6, n. 1, p. 487-512, 2011.

FU, L.; ZHANG, J.; YANG, G. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair. **Carbohydrate polymers**, v. 92, n. 2, p. 1432-1442, 2013.

GIL, Á.; PLAZA-DIAZ, J.; MESA, M. D. Vitamin D: classic and novel actions. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 72, n. 2, p. 87-95, 2018.

GILABERTE, Y.; AGUILERA, J.; CARRASCOSA, J. M.; FIGUEROA, F. L.; DE GABRIEL, J. R.; NAGORE, E. La vitamina D: evidencias y controversias. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 102, n. 8, p. 572–588, 2011.

GRIFFIN, M.; PREMAKUMAR, Y.; SEIFALIAN, A.; BUTLER, P. E.; SZARKO, M. Biomechanical characterization of human soft tissues using indentation and tensile testing. **Journal of Visualized Experiments**, n. 118, p. e54872, 2016.

GRIPPA, G.A.; MOROZESK, M.; NATI, N.; MATSUMOTO, S. T. Estudo genotóxico do surfactante Tween 80 em Allium cepa. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 23, n. 1-2, p. 11-16, 2010.

GUNATHILAKE, T. M. S. U.; CHING, Y. C.; CHUAH, C. H.; ILLIAS, H. A.; CHING, K. Y.; SINGH, R.; NAI-SHANG, L. Influence of a nonionic surfactant on curcumin delivery of nanocellulose reinforced chitosan hydrogel. **International journal of biological macromolecules**, v. 118, p. 1055-1064, 2018.

GURSOY, R.; BENITA, S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 58, n. 3, p. 173-182, 2004.

GUTTOFF, M.; SABERI, A. H.; MCCLEMENTS, D. J. Formation of vitamin D nanoemulsion-based delivery systems by spontaneous emulsification: factors affecting particle size and stability. **Food Chemistry**. 171, 117–122. 2015.

HABIBI, Y.; DUFRESNE, A. Highly Filled Bionanocomposites from Functionalized Polysaccharide Nanocrystals. **Biomacromolecules**, v. 9, n. 7, p. 1974- 1980, 2008.

HALIB, N.; PERRONE, F; CEMAZAR, M.; DAPAS, B.; FARRA, R.; ABRAMI, M.; MURENA, L. Potential applications of nanocellulose-containing materials in the biomedical field. **Materials**, v. 10, n. 8, p. 977, 2017.

HEIDARI, A. Measurement the Amount of Vitamin D2 (Ergocalciferol), Vitamin D3 (Cholecalciferol) and Absorbable Calcium (Ca2+), Iron (II)(Fe2+), Magnesium (Mg2+), Phosphate (PO4–) and Zinc (Zn2+) in Apricot Using High–Performance Liquid Chromatography (HPLC) and Spectroscopic Techniques. **Journal of Biometrics and Biostatistics**, v. 7, n. 292, p. 19, 2016.

HERCULANO, R. D.; GUIMARÃES, S. A. C.; BELMONTE, G. C.; DUARTE, M. A. H.; OLIVEIRA JÚNIOR, O. N. D.; KINOSHITA, A.; GRAEFF, C. F. D. O. Metronidazole release using natural rubber latex as matrix. **Materials Research**, v. 13, n. 1, p. 57-61, 2010.

HERCULANO, R. D.; TRECCO, A.; BORGES, F. A.; PIERRI, E. G.; CHIN, C. M. Liberação de componentes do extrato de Casearia sylvestris Swartz empregando membranas de látex natural como suporte. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 1, p. 89-95, 2014.

HUA, Kai. **Nanocellulose for Biomedical Applications: Modification, Characterisation and Biocompatibility Studies**. 2015. 88f. Tese (Doutorado em Nanotecnologia) - Faculty of Science and Technology. Uppsala University, Uppsala, 2015.

JORGE, A. J. L.; CORDEIRO, J. R.; ROSA, M. L. G.; BIANCHI, D. B. C. Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, 31(4), 422-432. Epub May 21, 2018.

KACHEL-JAKUBOWSKA, M.; MATWIJCZUK, A.; GAGOŚ, M. Analysis of the physicochemical properties of post-manufacturing waste derived from production of methyl esters from rapeseed oil. **International Agrophysics**, v. 31, n. 2, p. 175-182, 2017.

KIM, H. G.; GATER, D. L.; KIM, Y. C. Development of transdermal vitamin D3 (VD3) delivery system using combinations of PLGA nanoparticles and microneedles. **Drug delivery and translational research**, v. 8, n. 1, p. 281-290, 2018.

KLEMM, D.; KRAMER, F.; MORITZ, S.; LINDSTRÖM, T.; ANKERFORS, M.; GRAY, D.; DORRIS, A. Nanocelluloses: a new family of nature-based materials. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 24, p. 5438-5466, 2011.

KOSHY, K. T.; BEYER, W. F. Vitamin D3 (cholecalciferol). In: **Analytical profiles of drug substances**. Academic Press, 1984. p. 655-715.

KWAK, B. M.; JEONG, I. S.; LEE, M. S.; AHN, J. H.; PARK, J. S.Rapid determination of vitamin D3 in milk-based infant fórmulas by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 165, p. 569–574, 2014.

LAVOINE, N.; DESLOGES, I.; DUFRESNE, A.; BRAS, J. Microfibrillated cellulose–Its barrier properties and applications in cellulosic materials: A review. **Carbohydrate polymers**, v. 90, n. 2, p. 735-764, 2012.

LEE, K. Y.; AITOMÄKI, Y.; BERGLUND, L. A.; OKSMAN, K.; BISMARCK, A. On the use of nanocellulose as reinforcement in polymer matrix composites. **Composites Science and Technology**, v. 105, p. 15-27, 2014.

LI, W.; PENG, H.; NING, F.; YAO, L.; LUO, M.; ZHAO, Q.; XIONG, H. Amphiphilic chitosan derivative-based core–shell micelles: synthesis, characterisation and properties for sustained release of Vitamin D3. **Food chemistry**, v. 152, p. 307-315, 2014.

LIN, N.; DUFRESNE, A. Nanocellulose in biomedicine: Current status and future prospect. **European Polymer Journal**, v. 59, p. 302–325, 2014.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S..; COSTA, Paulo. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrifílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.

LÓPEZ-DÍAZ, A.; RÍOS-CORRIPIO, M.; RAMÍREZ-CORONA, N.; LÓPEZ-MALO, A.; PALOU, E. Effect of short wave ultraviolet radiation on selected properties of edible films formulated with pomegranate juice and chitosan. Revista Mexicana de Ingeniería Química, v. 17, n. 1, p. 63-73, 2017.

LUBI, N. C.; SATO, M. E. O.; GAENSLY, F. Desenvolvimento de forma farmacêutica líquida de uso oral, isenta de substâncias glicogênicas, com extrato fluido de Mikania

glomerata Sprengel-Asteraceae (guaco). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, p. 43-46, 2003.

LUO, H.; AO, H.; LI, G.; LI, W.; XIONG, G.; ZHU, Y.; WAN, Y. Bacterial cellulose/graphene oxide nanocomposite as a novel drug delivery system. **Current Applied Physics**, v. 17, n. 2, p. 249-254, 2017.

MACHADO, B. A.; REIS, J. H. O.; Silva, J. D.; CRUZ, L. S.; NUNES, I. L.; PEREIRA, F.; DRUZIAN, J. I. Obtenção de nanocelulose da fibra de coco verde e incorporação em filmes biodegradáveis de amido plastificados com glicerol. **Química Nova**, v. 37, n. 8, p. 1275-1282, 2014.

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411-33, 2014.

MALUF, D. F.; NAGATA, N.; FARAGO, P. V.; ZAMORA, P. G. P. Determinação simultânea de paracetamol e cafeína por espectrometria UV-Vis associada a ferramentas matemáticas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 89, n. 1, p. 39-43, 2008.

MANADAS, R.; PINA, M.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002.

MEDEIROS, Leandro de Albuquerque. **Desenvolvimento farmacotécnico de cápsulas de colecalciferol de uso terapêutico: um estudo comparativo com formulações magistrais**. 2013. 91f. Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.

MORÁN, J. I.; ALVAREZ, V. A.; CYRAS, V. P.; VÁZQUEZ, A. Extraction of cellulose and preparation of nanocellulose from sisal fibers. **Cellulose**, v. 15, p. 149–159, 2008.

NASCIMENTO, D. M.; NUNES, Y. L.; FIGUEIRÊDO, M. C.; DE AZEREDO, H. M.; AOUADA, F. A.; FEITOSA, J. P.; DUFRESNE, A. Nanocellulose nanocomposite

hydrogels: technological and environmental issues. **Green chemistry**, v. 20, n. 11, p. 2428-2448, 2018.

NICKERSON, R. F.; HABRLE, J. A. Cellulose intercrystalline structure. **Industrial & Engineering Chemistry**, v. 39, n. 11, p. 1507-1512, 1947.

NUNES, T. F. G. **Produção, caracterização e aplicação de nanofibras de celulose**. 2014. 105f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.

OKSMAN, K.; AITOMÄKI, Y.; MATHEW, A. P.; SIQUEIRA, G.; ZHOU, Q.; BUTYLINA, S.; HOOSHMAND, S. Review of the recent developments in cellulose nanocomposite processing. **Composites Part A: Applied Science and Manufacturing**, v. 83, p. 2-18, 2016.

OLIVEIRA, C. R.; CARVALHO, J. L.; NOVIKOFF, S.; BERTI, F. V.; PORTO, L. M. Bacterial cellulose membranes constitute biocompatible biomaterials for mesenchymal and induced pluripotent steam cell culture and tissue engineering. **Journal of Tissue Science and Engineering**, v. 11, p. 05, 2012.

OZTURK, B.; ARGIN, S.; OZILGEN, M.; MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsion delivery systems for oil-soluble vitamins: Influence of carrier oil type on lipid digestion and vitamin D3 bioaccessibility. **Food Chemistry**, v. 187, p. 499–506, 2015.

PALACIOS, C.; GONZALEZ, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology,** v. 144, p. 138–145, 2014.

PAVIA, D. L. et al. **Introdução a espectroscopia.** 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 15-98 p.

PEIXOTO, P. V. et al. Hipervitaminose D em animais. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. 32(7):573-594, julho 2012.

POONGUZHALI, R.; BASHA, S. Khaleel; KUMARI, V. Sugantha. Synthesis and characterization of chitosan-PVP-nanocellulose composites for in-vitro wound dressing application. **International journal of biological macromolecules**, v. 105, p. 111-120, 2017.

RAMEZANLI, T.; KILFOYLE, B. E.; ZHANG, Z.; MICHNIAK-KOHN, B. B. Polymeric nanospheres for topical delivery of vitamin D3. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 516, n. 1–2, p. 196–203, 2017.

REJINOLD, N. S.; KIM, H. K.; ISAKOVIC, A. F.; GATER, D. L.; KIM, Y. C. Therapeutic vitamin delivery: **Chemical and physical methods with future directions. Journal of Controlled Release**, v. 298, p. 83–98, 2019.

SALVI, Denise Toledo Bonemer De. **Membranas condutoras iônicas de celulose bacteriana**. 2010. 125f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Química, Araraquara, 2010. .

SANTOS, Daniele Bueno. **Propriedades ópticas de suspensões coloidais e filmes à base de nanocelulose.** 2012. 82 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Química, Araraquara, 2012.

SARWAR, M. S.; NIAZI, M. B. K.; JAHAN, Z.; AHMAD, T.; HUSSAIN, A. Preparation and characterization of PVA/nanocellulose/Ag nanocomposite films for antimicrobial food packaging. **Carbohydrate polymers**, v. 184, p. 453-464, 2018.

SENA, M. M.; FREITAS, C. B.; SILVA, L. C.; PÉREZ, C. N.; DE PAULA, Y. O. Determinação espectrofotométrica simultânea de paracetamol e ibuprofeno em formulações farmacêuticas usando calibração multivariada. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 75-79, 2007.

SILVA, Géssica Teixeira da. **Blendas poliméricas de poli (álcool vinílico) e carboximetilcelulose com aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos.** 2016. 93 f. Dissertação (Mestrado em Química)- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2016.

SOUZA, Drielle Justiniano de. **Incorporação de colágeno de rã-touro em membranas de nanocelulose visando aplicação em medicina regenerativa**. 2015. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

SOUZA, Vinicius J.C. **Impacto de nanocelulose na biodisponibilidade de ferro e manganês em sistemas aquáticos.** 2019. 50f. Trabalho de conclusão de curso

(Bacharelado – Engenharia de Produção). Campus experimental de Itapeva. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Itapeva, 2019.

SPENCE, K.; HABIBI, Y.; DUFRESNE, A. Nanocellulose-based composites. In: Cellulose fibers: bio-and nano-polymer composites. **Springer**, Berlin, Heidelberg, 2011. p. 179-213.

STRATULAT, I. et al. Enrichment of cheese with vitamin D3 and vegetable omega-3. **Journal of functional foods**, v. 13, p. 300-307, 2015.

STROBEL, N.; BUDDHADASA, S.; ADORNO, P.; STOCKHAM, K.; GREENFIELD, H. Vitamin D and 25-hydroxyvitamin D determination in meats by LC–IT-MS. **Food Chemistry**, v. 138, n. 2–3, p. 1042–1047, 2013.

STUART, B. H. **Spectrum Manipulation. In Infrared Spectroscopy**: Fundamentals and Applications: Sydney: John Wiley e Sons, 2004.

SWEETMAN, S. **Guia Completo de Consulta Farmaco-Terapêutica Martindale**. 3.ed. Barcelona: Pharma Editores, 2008.

UDDIN, M. M.; FAWZI, M.; VEETTIL, V. N. Nano-cellulose biopolymer based nano-biofilm biomaterial using plant biomass: An innovative plant biomaterial dataset. **Data in brief**, v. 17, p. 1245-1252, 2018.

UMAR, M.; SASTRY, K. S.; AL ALI, F.; AL-KHULAIFI, M.; WANG, E.; CHOUCHANE, A. I. Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. **Skin pharmacology and physiology**, v. 31, n. 2, p. 74-86, 2018.

VIEIRA, Daniela. **Obtenção e caracterização de nanocelulose a partir de fibras de Chorisia speciosa St. Hil.** 2015. 60 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Engenharia de Materiais) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, 2015.

VILLALBA-RODRIGUEZ, A.M.; DHAMA, K.; IQBAL, H.M.N. Biomaterials-based hydrogels and their drug delivery potentialities. **International Journal of Pharmacology**, v. 13, n. 7, p. 864-73, 2017.

WANG, Y.; WEI, X.; LI, J.; WANG, F.; WANG, Q.; CHEN, J.; KONG, L. Study on nanocellulose by high pressure homogenization in homogeneous isolation. **Fibers and Polymers**, v. 16, n. 3, p. 572-578, 2015.

WISHER, D. M.: The complete drug reference. **Journal of the Medical Library Association**, v. 100, n. 1, p. 75-77, 2012.

XAVIER, R. M.; DORA, J.; BARROS, E. **Laboratório na Prática Clínica: Consulta Rápida:** Porto alegre, Artmed Editora, 2016.

ZANELA, J.; BILCK, A. P.; CASAGRANDE, M.; GROSSMANN, M. V. E.; YAMASHITA, F. Polyvinyl alcohol (PVA) molecular weight and extrusion temperature in starch/PVA biodegradable sheets. **Polímeros**, v. 28, n. 3, p. 256-265, 2018.