

Desenvolvimento de formulação oral para liberação modificada de indometacina baseada em matriz polimérica de sericina e κ -carragenina

Palavras-Chave: *drug delivery*, matriz polimérica, indometacina.

Autoras:

Giullia Sborchia (FEQ/Unicamp)

Msa. Wedja Timóteo Vieira (FEQ/Unicamp)

Prof.^a Dr.^a Melissa Gurgel Adeodato Vieira (FEQ/Unicamp)

1. INTRODUÇÃO

A liberação modificada de fármacos visa reduzir a frequência de administração, melhorar o desempenho do tratamento e a manutenção das concentrações do insumo farmacêutico ativo (IFA) na faixa terapêutica por intervalos de tempo maiores, sendo vantajosa principalmente para fármacos de meia-vida curtas e solubilidade baixa, como a indometacina. As formulações orais podem ser na forma de sistemas multiparticulados que consistem em subunidades carreadoras do IFA e que juntas compõem a dose necessária. Esses sistemas promovem dispersões mais uniformes do IFA no trato gastrointestinal, minimizando irritações e favorecem uma melhor absorção do fármaco, além de menor ocorrência de efeitos colaterais (DEY; MAJUMDAR; RAO, 2008; KARNA et al., 2015; KAFFASH et al., 2019; VIDART et al., 2017).

Os polímeros naturais têm sido amplamente investigados para o desenvolvimento de sistemas multiparticulados. Dentre eles, destacam-se a sericina e a κ -carragenina. A sericina é uma proteína hidrofílica que apresenta biocompatibilidade, atividade antibacteriana e ausência de imunogenicidade. Sintetizada pelas glândulas do bicho-da-seda, o material apresenta potencial aplicação em sistemas de liberação controlada devido ao caráter anfifílico, sendo capaz de promover ligações com moléculas polares e apolares, característica que torna seu uso significativo como carreadora de fármacos (ARAMWIT; SIRITIENTONG; SRICHANA, 2012; MIYAKE et al., 2003; SANTINON et al., 2021; VIDART et al., 2017). Enquanto a carragenina é um polissacarídeo sulfatado e hidrofílico, extraída de algas vermelhas e pode ser utilizada em sistemas de entrega de fármacos devido a características como biocompatibilidade, baixa toxicidade, baixa imunogenicidade, além da capacidade de gelificação e suscetibilidade à degradação por enzimas secretadas pelos humanos. A forma κ -carragenina possui a capacidade de formação de géis de maior resistência, principalmente na presença de íons K^+ (DONG; WEI; XUE, 2021; LI et al., 2014; PETTINELLI et al., 2020).

A adição de agentes reticulantes como proantocianidina (PA), álcool polivinílico (PVA), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e a carboximetilcelulose (CMC) atua para a reticulação entre os constituintes da matriz polimérica, podendo promover perfis de liberação de IFA prolongados (SANTINON et al., 2021). Assim, o presente trabalho visa avaliar o desempenho das formulações para liberação modificada do fármaco indometacina a partir de sistemas multiparticulados compostos por sericina, κ -carragenina e reticulantes PA, PVA, HPMC e CMC.

2. METODOLOGIA

A empresa BRATAC forneceu os casulos do bicho-da-seda. Para a extração de sericina, foram adicionadas 40 g de casulos cortados e secos a 1 L de água destilada. A mistura foi colocada em autoclave a 1 kgf.cm⁻² de pressão e 120 °C durante 40 minutos. O material extraído foi resfriado à temperatura ambiente por 24 h e congelado. Em seguida, a sericina foi descongelada e filtrada para obtenção da sericina de alta massa molar por fracionamento. A sericina de alta massa molar foi resolubilizada em autoclave e sua concentração foi ajustada a 3% (m/V) pelo método das massas, conforme descrito por Da Silva (2016). A κ -carragenina (Merck, Saint Louis-MO, USA) foi dissolvida em água destilada, aquecida a 70°C em banho termostático e agitada a 200 rpm por 1 h.

Para a obtenção das formulações, os volumes de sericina e κ -carragenina foram misturados de acordo com as formulações descritas na Tabela 2 e homogeneizados em Ultraturrax® a 4000 rpm, durante 10 minutos. Em seguida, a respectiva massa de IFA foi adicionada ao sistema, que foi novamente agitado a 8000 rpm por 30 minutos. Por fim, o agente reticulante foi adicionado e o sistema mantido sob agitação durante 20 minutos. As soluções foram bombeadas por uma bomba peristáltica (Masterflex Model L/S-14, USA) a 0,6 mL/s e gotejadas na solução de KCl (5 % m/V) sob agitação magnética para formação das partículas. As partículas formadas foram inseridas em uma

nova solução de KCl para completa reticulação durante 30 minutos e as esferas obtidas foram lavadas com água destilada e secas em temperatura ambiente.

Para determinar a eficiência de incorporação do IFA nas formulações, pesou-se 0,01 g de partículas contendo o IFA, adicionado-as em erlenmeyer com 50 mL de solução tampão fosfato pH 6,8 ($\text{KH}_2\text{PO}_4 + \text{NaOH}$) e Tween 80 (0,5 % v/v), sob agitação a 37,0 °C, 150 rpm por 24 h. A concentração da solução foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). As eficiências de incorporação (E_i) e de carregamento (E_c) de IFA pelas partículas foram avaliadas pelas Equações 1 e 2, respectivamente.

$$E_i = (C_e/C_t) \times 100 \quad (1) \quad E_c = (m_f/m_p) \times 100 \quad (2)$$

Em que C_e e C_t são as concentrações experimentais e teóricas de IFA, respectivamente. Enquanto, m_f e m_p representam a massa de IFA nas partículas e massa das partículas.

As partículas produzidas foram submetidas às caracterizações descritas na Tabela 1 por difratometria de raios X (DRX), espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), microscopia óptica (MO), microscopia eletrônica de varredura (MEV), análises termogravimétricas (TGA/DTG), microscopia *hot-stage* e calorimetria exploratória diferencial (DSC), adsorção e dessorção de N_2 (BET) e picnometria a gás Hélio.

MÉTODO	OBJETIVO	EQUIPAMENTOS E CONDIÇÕES
DRX	Determinar cristalinidade do material	X' Pert-MPD (Philips) radiação $K\alpha$ do cobre, comprimento de onda de 1,54 Å, 40 kV, corrente de 40 mA, 2 θ na faixa de 5 a 50° em passos de 0,02° e velocidade de 0,02°/s.
FTIR	Determinar grupos funcionais	Thermo Scientific, Nicolet 6700 (Madison, USA), comprimento de onda: 4000-400 cm^{-1} , resolução de 4 cm^{-1} e 32 scans sob pastilhas de KBr.
MO	Determinar o diâmetro médio das partículas	Microscópio Estéreo National, DC4-456H. <i>Software</i> ImageJ, 200 diâmetros submetidos a ajuste à curva gaussiana pelo <i>software</i> Origin para determinar o diâmetro médio (D).
MEV	Análise morfológica das partículas e do IFA	LEO Electron Microscopy (LEO 440i, MOD. 6070, Cambridge – England). Polarizador Polaron Sputer Coater (VG Microtech, MOD. SC7620, Uckfield - England), 50 pA e 10 kV.
TG/DTG	Determinar a estabilidade térmica dos materiais	Modelo DTG-60, marca Shimadzu em atmosfera inerte de N_2 com fluxo de 50 mL/min e taxa de aquecimento de 10 °C/min em uma faixa de temperatura de 30 a 1000 °C.
DSC	Estudo do polimorfismo dos materiais	DSC1 (Mettler Toledo), com atmosfera inerte de nitrogênio, fluxo de 50 mL/min, taxa de aquecimento 10 °C/min.
BET	Determinação da área superficial	Modelo NOVA1200e, marca BET Quantachrom.
Picnometria a gás hélio	Determinação da densidade real	Modelo Picnômetro Accupyc II 1340 marca Micrometrics (USA). Variação de pressão de 0,5 a 52000 psia.

Tabela 1 - Condições e objetivos dos métodos de caracterização de partículas

Para os ensaios de dissolução *in vitro*, uma massa de partículas que continha a dose do IFA comercial Indocid® (50 mg) foi inserida em um dissolutor de comprimidos, juntamente a uma solução de HCl (pH 1,2) com Tween 80 por 2 horas para simulação do meio gástrico. Na sequência, as partículas foram dispostas em meio entérico simulado (tampão fosfato de potássio pH 6,8). Foram coletadas amostras do meio de dissolução em intervalos de tempo para obtenção da concentração do IFA por HPLC. Os dados obtidos de porcentagem de liberação por tempo foram utilizados para a construção de curvas de dissolução para as formulações propostas.

Para melhor compreensão dos mecanismos de liberação do IFA, os modelos de Ordem zero (Equação 3), Primeira ordem (Equação 4), Higuchi (Equação 5), Hopfenberg (Equação 6), Kosmeyer-Peppas (Equação 7) e Weibull (Equação 8) foram ajustados às curvas de dissolução com uso do *software* Maple17. O parâmetro Q representa a quantidade de fármaco liberada em um intervalo de tempo t, Q_0 representa a quantidade inicial de fármaco, Qt / Q^∞ representa a fração de fármaco liberada em t, enquanto $K_0, K_1, K_{HI}, K_{HO}, K_{KP}$ são as constantes dos respectivos modelos. Na Equação 6, para n=2 o sistema é cilíndrico, enquanto n = 3 indica formato esférico. Para a avaliação dos modelos, foram calculados o Coeficiente de Determinação (R^2) e o Critério de Informação Akaike (AIC) (COSTA; LOBO, 2001; 2006; FREITAS, 2020).

$$Q = Q_0 + K_0 \cdot t \quad (3) \quad \ln \ln (Q) = \ln \ln (Q_0) - K_1 \cdot t \quad (4) \quad Q = K_H \cdot t^{1/2} \quad (5)$$

$$\frac{Qt}{Q^\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k \cdot t}{c_0 \cdot a_0} \right]^n \quad (6) \quad \frac{Qt}{Q^\infty} = K_{KP} \cdot t^n \quad (7) \quad Q = Q_0 \left[1 - \exp \left(\frac{-(t-T)}{a} \right)^b \right] \quad (8)$$

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

3.1 Análise de Eficiência de Incorporação e Carregamento

A formulação F4 da Tabela 2 apresentou alta eficiência de incorporação e com um valor de desvio padrão dentro do aceitável. As formulações FPA, FPVA, FHPMC e FCMC demonstraram bons valores para E_i (>94%), indicando boa adesão do fármaco às formulações propostas.

Formulação	Sericina (m/v)	Carragenina (m/v)	IFA (g)	Reticulante (m/v)	E _i (%)	E _c (%)	D (mm)	R ²
F0	1,6%	0,95%	-	-	-	-	1,36 ± 0,02	0,96
F4	1,6%	0,95%	2	-	102,7 ± 2,2	46,7 ± 0,7	1,57 ± 0,02	0,93
FPA	1,6%	0,95%	2	0,5%	94,7 ± 2,2	40,0 ± 1,2	1,56 ± 0,02	0,92
FPVA	1,6%	0,95%	2	0,5%	98,3 ± 1,2	41,1 ± 0,5	1,38 ± 0,01	0,93
FHPMC	1,6%	0,95%	2	0,3%	97,1 ± 1,2	38,4 ± 0,8	1,54 ± 0,02	0,93
FCMC	1,6%	0,95%	2	0,3%	98,8 ± 4,7	39,6 ± 1,9	1,65 ± 0,01	0,95

Tabela 2 - Proporções das formulações, E_i e E_c, diâmetro médio das partículas e R² para a distribuição Gaussiana dos diâmetros.

3.2 Caracterizações

3.2.1 Área superficial específica e Picnometria a gás hélio

A área superficial específica da amostra F0 (sericina/κ-carragenina) determinada por BET foi de 3,696 m²/g e a densidade real determinada por picnometria a gás hélio foi de 0,7216 g/cm³. Dessa forma, as partículas sem o IFA possuem área superficial disponível para a incorporação do IFA, além de baixo valor de densidade real.

3.2.2 Microscopia eletrônica de varredura e microscopia óptica

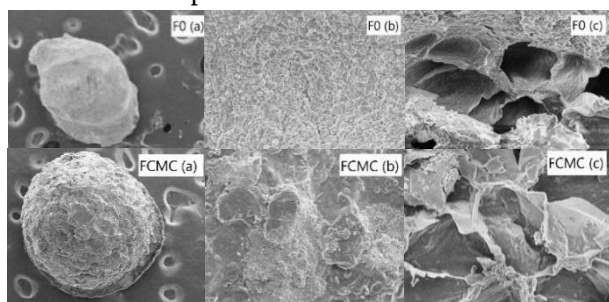


Figura 1 - Micrografias para F0 e FCMC, vista frontal ampliada 150x (a), 1500x (b) e corte transversal ampliado 1500x (c).

A Figura 1 contém as micrografias obtidas por MEV para as formulações F0 e FCMC, que se mostraram aproximadamente esféricas, assim como as demais formulações. Para as partículas de F0, a superfície e o interior são lisos, enquanto as partículas contendo o IFA apresentaram pontos característicos dos cristais de indometacina, conforme a imagem da partícula de FCMC, o que confirma a incorporação do IFA à matriz polimérica, corroborando as eficiências de incorporação da Tabela 2.

Os diâmetros médios obtidos por MO e o ajuste de acordo com a distribuição Gaussiana estão representados na Tabela 2. As

formulações FPVA e FPA contém a mesma proporção de reticulante e apresentaram diferenças nos tamanhos das partículas. Assim, o tipo de reticulante tem potencial impacto no diâmetro das partículas, não sendo demonstrada relação direta com sua respectiva proporção, mas pode estar associado ao tamanho da cadeia do polímero e ao *crosslink* estabelecido entre as cadeias (VIEIRA et al., 2022).

3.2.3 DRX e FTIR

O espectro de DRX para a κ-carragenina (Figura 2a) demonstrou uma configuração amorfa do material, com picos mais expressivos em 2θ igual a 18,9°; 19,6° e 24,8°. O espectro da formulação F0, composta por sericina e κ-carragenina, indica boa compatibilidade entre os polímeros através da criação de uma matriz polimérica amorfa, com picos em 2θ igual a 40° e 28° característicos de sericina e carragenina, respectivamente (FREITAS, 2020; MIYAKE et al., 2003; SHARIFZADEH et al., 2016). Enquanto a indometacina apresentou estrutura cristalina, com picos bem definidos em 2θ entre 10,2° e 29,3°. As formulações F4, FPA, FPVA, FHPMC e FCMC mantiveram os picos cristalinos do fármaco, que foram sobrepostos aos picos de F0, indicando que o IFA se mantém preservado na matriz polimérica, contribuindo para manutenção de seu efeito terapêutico (FEROZ; DIAS, 2021; FREITAS, 2020).

No espectro FTIR apresentado na Figura 2b, a formulação F0 apresenta bandas características de grupos amida tipo I da proteína na faixa entre 1600 -1700 cm⁻¹, além de uma banda compreendida entre 1500-1600 cm⁻¹ pela presença dos grupos amida II da sericina. Para as amostras F4, FPA, FPVA, FHPMC e FCMC a banda referente à amida I é verificada e os espectros apresentam expressiva diminuição da banda da amida II, indicando maior ocorrência da conformação da proteína na forma de bobinas aleatórias nestas formulações, que proporciona maior solubilidade. Em todas as formulações foram observadas bandas entre 1200 e 1350 cm⁻¹ atribuídas a amidas III (FREITAS, 2020; MIYAKE et al., 2003; SHARIFZADEH et al., 2016). Ademais, para formulações com o fármaco há picos entre 1690 e 1230 cm⁻¹ que não encontrados para a formulação sem o IFA, sendo indicativos do IFA incorporado nas partículas, já que a indometacina apresenta bandas características em 1600, 1464, 1312 e 1221 cm⁻¹ (GUERRA, 2012; PAIVA et al., 2015; SANTOS, 2018). As bandas características dos reticulantes ocorrem majoritariamente em 3000-3500 e entre 1500-900 cm⁻¹ coincidindo com a faixa de picos do IFA, o que não permite a detecção isolada de cada reticulante nos espectros (FEROZ; DIAS, 2021; FREITAS, 2020; SANTINON et al., 2021; SILVA, 2016).

3.2.4 Análises Termogravimétricas

A Figura 2c contém as curvas TG/DTG e DTA das formulações F0, F4 e FPA. A formulação F0 apresentou diminuição de massa em 100°C devido à perda de água absorvida pelas partículas. Em 275 °C foi observada uma

perda de massa devido à alteração da rede polimérica do polissacarídeo e em 555 °C devido à clivagem das ligações peptídicas e degradações dos grupos laterais dos aminoácidos constituintes da sericina. Para a formulação F4 identificaram-se picos de perda de massa similares aos picos de F0, porém com novo pico próximo a 300°C, característico da degradação da indometacina. A adição de reticulantes às formulações mantém as faixas de temperatura em que ocorrem as perdas de massa, devido a degradação de PA em 300°C, de PVA entre 375 e 600°C, de HPMC em 355°C e de CMC entre 253 e 300°C, coincidindo com as faixas de temperatura em que ocorrem a degradação da blenda com o IFA, o que não altera expressivamente as curvas para as formulações contendo os reticulantes. As curvas obtidas para FHPMC e FCMC foram similares às curvas de FPA e FPVA, expressas na Figura 2c (DHARMALINGAM, K.; ANANDALAKSHMI, 2019; FREITAS, 2020; GUERRA, 2012; SHARIFZADEH et al., 2016; SILVA, 2016).

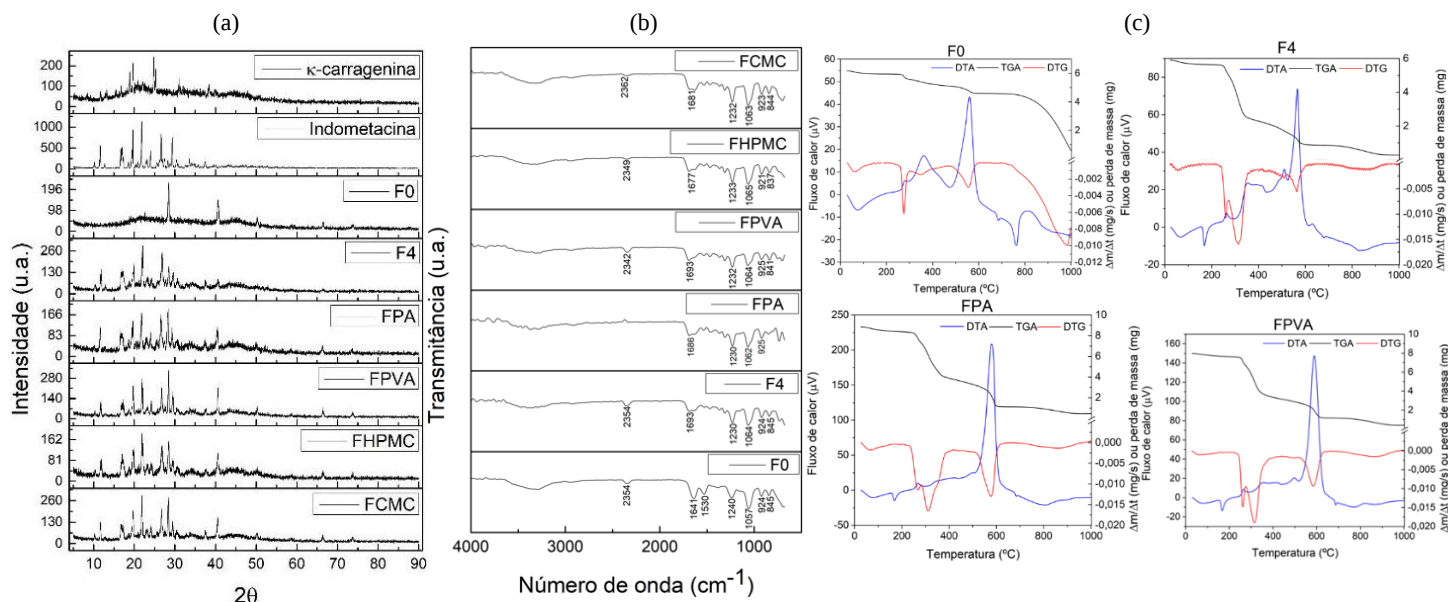


Figura 2 – Espectros de (a) DRX e de (b) FTIR, (c) perfis TG/DTG e DTA F0, F4, FPA e FPA.

3.3 Perfis de Dissolução e Modelagem matemática

Todas as formulações apresentaram gastrorresistência pois as porcentagens de liberação em pH 1,2 foram de 6,96; 6,22; 9,21; 6,87 e 1,38 para F4, FPVA, FPA, FHPMC e FCMC, respectivamente. Os perfis de dissolução *in vitro* em pH 6,8 estão representados na Figura 3, em que para tempos inferiores a 400 min., o perfil de liberação é similar para as formulações com e sem os reticulantes. Entre 600 e 1200 min., verificou-se que as partículas FPA e FHPMC liberaram menores quantidades de IFA em relação à F4. Para tempos de liberação superiores a 1400 min., verifica-se que as formulações contendo reticulantes possibilitaram maior porcentagem de liberação de IFA em comparação a F4, o que é importante ao se considerar que o tempo de trânsito intestinal pode variar entre 1440 e 4320 min. (GOUVEIA, 2011).

De acordo com a Tabela 3, o modelo de ordem zero não descreveu bem a dissolução, indicando que a liberação não é constante no tempo. Enquanto o modelo de primeira ordem apresentou bom ajuste, sugerindo que a quantidade de IFA a ser liberada é proporcional à quantidade presente nas partículas. Assim, a quantidade de IFA liberado diminui com o tempo (COSTA; LOBO, 2001; SANTINON et al., 2021). De acordo com os resultados descritos na Tabela 3, o modelo de Weibull descreveu melhor os dados experimentais de dissolução para todas as formulações contendo reticulantes, com $R^2 > 0,98$ e $AIC < 84,39$. Como o parâmetro b deste modelo foi inferior a 1 para todas as formulações, as curvas possuem formato parabólico. Ademais, o parâmetro b foi inferior a 0,75 para as formulações FPA, FPVA e FHPMC, o que indica difusão de Fick. Para FCMC, b ficou compreendido entre 0,75 e 1, característico de difusão Fickiana e transporte do caso II (a matriz polimérica sofre inchaço e relaxamento para liberação do fármaco). O modelo de Higuchi, que pressupõe difusão segundo a Lei de Fick, se ajustou bem às curvas de todas as formulações FPA, FPVA e FHPMC. Além disso, o parâmetro n de Kosmeyer-Peppas é aproximadamente 0,5 para as formulações, o que está associada a uma difusão segundo a Lei de Fick. Os dados também foram bem representados pelo modelo de Hopfenberg que considera formato esférico ($n = 3$), além de indicar que a erosão da matriz é a etapa limitante da liberação do IFA (COSTA; LOBO, 2001; PAPADOPOULOU et al., 2006; FREITAS, 2020).

		FPA	FPVA	FHPMC	FCMC
Ordem zero	K0	0,069	0,082	0,064	0,075
	R ²	0,832	0,826	0,820	0,788
	AIC	127,269	119,279	130,604	136,626
Primeira ordem	K1	0,0016	0,0020	0,0017	0,0024
	R ²	0,955	0,977	0,973	0,991
	AIC	101,652	84,942	95,316	79,991
Higuchi	KHI	2,346	2,603	2,345	2,679
	R ²	0,974	0,971	0,976	0,955
	AIC	89,138	84,771	90,448	102,707
Hopfenberg n=3	KHO3	0,00043	0,00054	0,00047	0,00064
	R ²	0,933	0,954	0,951	0,978
	AIC	109,492	96,655	106,394	94,982
Hopfenberg n=2	KHO2	0,00057	0,00075	0,00068	0,00075
	R ²	0,918	0,941	0,940	0,950
	AIC	113,397	101,172	110,049	106,722
Kosmeyer-Peppas	KKP	3,218	3,472	3,596	4,313
	n	0,454	0,457	0,438	0,431
	R ²	0,976	0,973	0,981	0,960
Weibull	AIC	88,503	84,823	86,608	100,586
	a	88,238	102,904	100,872	157,055
	b	0,696	0,748	0,725	0,841
	R ²	0,982	0,997	0,996	0,997
	AIC	84,389	53,595	63,750	64,042

Tabela 3 - Dados da modelagem matemática para os perfis de dissolução de FPA, FPVA, FHPMC e FCMC.

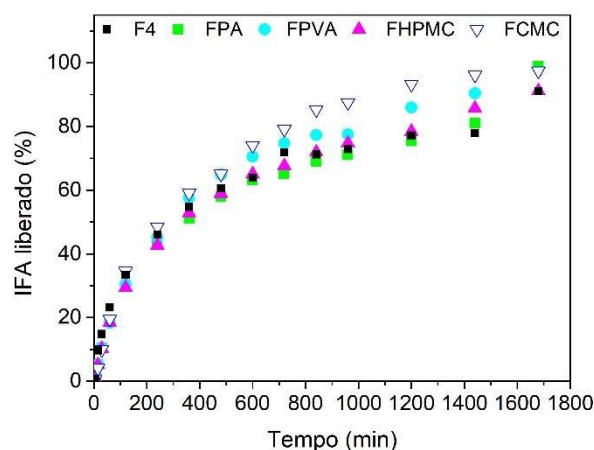


Figura 3 – Curva de dissolução *in vitro* em meio entérico com porcentagem de IFA liberado por tempo para F4, FPA, FPVA, FHPMC e FCMC.

4. CONCLUSÕES

Os testes de eficiência de incorporação apresentaram elevadas porcentagens de incorporação do IFA pelas formulações F4, FPA, FPVA, FHPMC e FCMC, corroborada pelas análises de MEV, além da preservação da estrutura do fármaco por DRX e FTIR. As formulações FPA e FHPMC possibilitaram perfis de dissolução prolongados, atingindo liberações maiores do que F4 em tempos próximos ao fim do tempo de trânsito intestinal, seguindo uma difusão Fickiana.

5. REFERÊNCIAS

- ARAMWIT, P.; SIRITIENTONG, T.; SRICHANA, T. Potential applications of silk sericin, a natural protein from textile industry by-products. *Waste Management and Research*, [S. l.], v. 30, n. 3, p. 217–224, 2012. ISSN: 0734242X.
- COSTA, P.; LOBO, J.M.S. Modeling and comparison of dissolution profiles, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, V. 13, Issue 2, Pages 123-133, 2001.
- DA SILVA, T. L. *Desenvolvimento E Avaliação De Partículas À Base De Blendas Entre Sericina E Alginato Para Aplicação Ambiental*. Tese, p. 193, 2016.
- DEY, N.S.; MAJUMDAR, S.; RAO, M.E.B. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 7, n. 3, p. 1067–1075, 2008. ISSN: 1596-5996. DOI: 10.4314/tjpr.v7i3.14692.
- DHARMALINGAM, K.; ANANDALAKSHMI, R. Fabrication, characterization and drug loading efficiency of citric acid crosslinked NaCMC-HPMC hydrogel films for wound healing drug delivery applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 134, p. 815–829, 2019.
- DONG, Y.; WEI, Z.; XUE, C. Recent advances in carrageenan-based delivery systems for bioactive ingredients: A review. *Trends in Food Science and Technology*, [S. l.], v. 112, n. November 2020, p. 348–361, 2021. ISSN: 09242244.
- FEROZ, S.; DIAS, G. Hydroxypropylmethyl Cellulose (Hpmc) Crosslinked Keratin/Hydroxyapatite (Ha) Scaffold Fabrication, Characterization And In Vitro Biocompatibility Assessment As A Bone Graft For Alveolar Bone Regeneration. *Heliyon*, [S. l.], v. 7, n. 11, p. e08294, 2021. ISSN: 24058440.
- FREITAS, E. D. *Desenvolvimento De Partículas a partir da blenda entre Sericina e Alginato para Incorporação e Liberação Modificada de Anti-inflamatórios Cetoprofeno e Naproxeno*. Tese. Universidade Estadual de Campinas, 2020.
- GOUVEIA, J. C. N. *Abordagem Tecnológica da Administração Colônica: Aplicação à Doença de Crohn*. Dissertação (mestrado). Universidade do Algarve Faculdade de Ciências e Tecnologia, 2011.
- GUERRA, R. B. *Síntese e Caracterização do Complexo de Lantânio (III) e Indometacina no Estado Sólido*. Universidade Estadual Paulista– Departamento de Química, 2012.
- KAFFASH, E.; BADIEE, A.; AKHGARI, A.; AKHAVAN R.; ABBASPOUR, M.; SAREMNEJAD, Farinaz. Development and characterization of a multiparticulate drug delivery system containing indomethacin-phospholipid complex to improve dissolution rate. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 53, 2019.
- KARNA, S.; CHATURVEDI, S.; AGRAWAL, V.; ALIM, M. Formulation approaches for sustained release dosage forms: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 34–41, 2015.
- MIYAKE, H.; WAKISAKA, H.; YAMASHITA, Y.; NAGURA, M. Moisture Characteristic and Structure of High Molecular Weight Sericin Film. *Polymer Journal*, [S. l.], v. 35, n. 8, p. 683–687, 2003. ISSN: 00323896.
- PAIVA, D. L.; LAMPMAN, G. KRIZ, G.; VYVYAN, J. ESPECTROSCÓPIA-NO-INFRAVERMELHO - Pavia.pdf. Introdução à espectroscopia 2015. ISBN: 8522123381. Disponível em: <https://www.ufjf.br/quimicaead/files/2013/05/ESPECTROSCÓPIA-NO-INFRAVERMELHO-PARTE1.pdf>.
- PETTINELLI, N.; RODRÍGUEZ-LLAMAZARES, S.; FARRAG, Y.; BOUZA, R.; BARRAL, L.; FEIJOO-BANDÍN, S.; LAGO, F. Poly(hydroxybutyrate-co-hydroxyvalerate) microparticles embedded in κ-carrageenan/locust bean gum hydrogel as a dual drug delivery carrier. *International Journal of Biological Macromolecules*, v.146, p. 110–118, 2020.
- SANTINON, C.; BORGES, D.; DA SILVA, M. G. C.; VIEIRA, M. G. A. Evaluation of different covalent crosslinking agents into valsartan-loaded sericin and alginate particles for modified release. *Powder Technology*, [S. l.], v. 390, p. 240–255, 2021. ISSN: 1873328X. DOI: 10.1016/j.powtec. 2021.
- SANTOS, S. S. O. Modificação Química da Celulose Microcristalina para Aplicação em Sistemas Carreadores de Fármacos. Universidade Federal de Ouro Preto, 2018.
- SELVAKUMARAN, S.; MUHAMAD, I. I. Evaluation of kappa carrageenan as potential carrier for floating drug delivery system: Effect of cross linker. *International Journal of Pharmaceutics*, [S. l.], v. 496, n. 2, p. 323–331, 2015. ISSN: 18733476.
- SHARIFZADEH, G.; WAHIT, M. U. SOHEILMOGHADDAM, M.; WHYIE, W. T.; PASBAKHSH, P. Kappa-carrageenan/halloysite nanocomposite hydrogels as potential drug delivery systems. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, [S. l.], v. 67, p. 426–434, 2016. ISSN: 18761070.
- SILVA, G. T. *Blendas poliméricas de poli (álcool vinílico) e carboximetilcelulose com aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos*. Dissertação (mestrado)-Universidade Federal da Paraíba, 2016.
- VIDART, J. M. M.; SILVA, T. L.; ROSA, P. C. P.; VIEIRA, M. G. A.; SILVA, M. G. C. Development of sericin/alginate particles by ionic gelation technique for the controlled release of diclofenac sodium. *Journal of Applied Polymer Science*, [S. l.], v. 135, n. 12, p. 1–12, 2017 b. ISSN: 10974628.
- VIEIRA, W. T.; NICOLLINI, M. V. S.; DA SILVA, M. G. C.; DE OLIVEIRA NASCIMENTO, L.; VIEIRA, M. G. A. Natural polysaccharides and proteins applied to the development of gastroresistant multiparticulate systems for anti-inflammatory drug delivery – A systematic review. *European Polymer Journal*, v. 172, 2022.