

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

WESLEY CASTRO DA SILVA

DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA
CONTENDO NAPROXENO

CAMPINA GRANDE

2022

WESLEY CASTRO DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA
CONTENDO NAPROXENO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Fármacos e Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno

CAMPINA GRANDE

2022

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S586d Silva, Wesley Castro da.
Desenvolvimento e caracterização de filmes de quitosana contendo naproxeno [manuscrito] / Wesley Castro da Silva. - 2022.
65 p. : il. colorido.

Digitado.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2022.
"Orientação : Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Departamento de Farmácia - CCBS."
1. Sistema de liberação modificada. 2. Compatibilidade físico-química. 3. Modelos cinéticos. 4. Liberação transdérmica.
I. Título

21. ed. CDD 615

WESLEY CASTRO DA SILVA

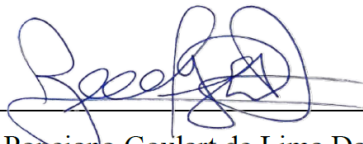
**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE FILMES DE QUITOSANA
CONTENDO NAPROXENO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

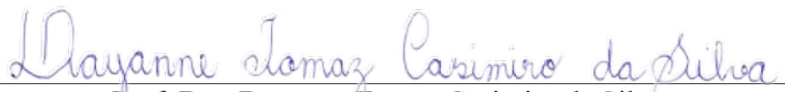
Área de concentração: Fármacos e Medicamentos.

Aprovada em: 29/ 04/ 2022

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Bolívar Ponceiano Goulart de Lima Damasceno (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
Orientador



Prof. Dra. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
Avaliador interno



Prof. Dra. Alexsandra Conceição Apolinário
Universidade de São Paulo (USP)
Avaliador externo

RESUMO

O naproxeno (NPX) é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), cujo uso pela via oral possui alta incidência de efeitos adversos gástricos. Sua utilização tópica associada a um sistema de liberação prolongada constitui-se como uma alternativa para a aplicação desse fármaco. Com isso, este estudo teve o objetivo de desenvolver, caracterizar e avaliar a liberação *in vitro* do naproxeno a partir de filmes de quitosana contendo NPX. Filmes com o fármaco (CN Film) foram desenvolvidos após solubilização de quitosana a 1% (m/v) em ácido acético (1% v/v) por 24h, adição de solução de NPX em etanol absoluto, agitação e secagem em estufa de circulação de ar (50°C/24h). Filmes sem o fármaco CHI Film foram obtidos pela mesma técnica sem adição de NPX. A caracterização foi realizada por Grau de intumescimento, Microscopia Ótica Digital (MO), análise microestrutural 3D, Termogravimetria e sua derivada (TG/DTG), Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). Foi também realizado ensaio de liberação *in vitro* em células de liberação vertical de Franz. Sob microscopia óptica foi possível observar a presença de estruturas cristalinas na superfície do filme, o que resultou em maior rugosidade, segundo análises topográficas tridimensionais. Os filmes com fármaco apresentaram considerável capacidade de intumescimento, aumentando em 645,3% ($\pm 4,55$) seu peso após imersão em solução salina por 24 horas. As análises térmicas (DSC e TG/DTG) evidenciaram a compatibilidade física entre fármaco e polímero, demonstrando o evento endotérmico de fusão do NPX em aproximadamente 156°C nas curvas de DSC das amostras de NPX, em CN Film e na mistura física de quitosana e naproxeno e não mostrando diferenças na estabilidade térmica das amostras com e sem fármaco nas curvas de TG/DTG. A análise espectroscópica por FTIR não apresentou evidências de interações, reações ou incompatibilidade química entre quitosana e naproxeno, de modo que o perfil espectroscópico de CN Film foi um perfil predominantemente polimérico o que se correlaciona com a maior proporção de polímero do que de fármaco na amostra. A liberação *in vitro* e a análise da sua cinética evidenciou que o sistema promoveu uma liberação modificada do NPX, mantendo sua liberação por 24h, cujo mecanismo de transporte se demonstrou não-Fickiano ou anômalo, o que demonstra a importância do fenômeno de intumescimento no processo de liberação do fármaco. Em conclusão, a associação de quitosana e naproxeno foi compatível e capaz de formar um sistema de liberação modificada com potencial para utilização na via transdérmica.

Palavras-chave: Sistema de liberação modificada. Compatibilidade físico-química. Modelos cinéticos. Liberação transdérmica.

ABSTRACT

Naproxen (NPX) is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) whose oral use has a high incidence of gastric adverse effects. Its topical use associated with a prolonged release system constitutes an alternative for the use of this drug. Therefore, this study aimed to develop, characterize and evaluate an *in vitro* release of naproxen from chitosan films containing NPX. Films with the drug (CN Film) were developed after solubilization of chitosan at 1% (p/v) in acetic acid (1% v/v) for 24 hours, addition of NPX solution in absolute ethanol, stirring and drying in an oven of air circulation (50°C/24h). Films without the drug CHI Film were obtained by the same technique without the addition of NPX. The characterization was performed by Swelling Degree, Digital Optical Microscopy (OM), 3D microstructural analysis, Thermogravimetry and its derivative (TG/DTG), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR). An *in vitro* release assay was also performed in Franz vertical release cells. Under optical microscopy, it was possible to observe the presence of crystalline structures on the surface of the film, which resulted in greater roughness, according to three-dimensional topographic analyses. Films with naproxen showed considerable swelling capacity, increasing their weight by 645,3% ($\pm 4,55$) after immersion in saline solution for 24 hours. Thermal analyzes (DSC and TG/DTG) showed the physical compatibility between drug and polymer, demonstrating the endothermic melting event of NPX at approximately 156°C in the DSC curve of the samples of NPX, CN Film and in the physical mixture of chitosan and naproxen and showing no differences in thermal stability of samples with and without drug on TG/DTG curves. The FTIR spectroscopic analysis showed no evidence of interactions, reactions or chemical incompatibility between chitosan and naproxen, so the spectroscopic profile of CN Film was a predominantly polymeric profile, which correlates with the higher proportion of polymer than drug in the sample. The *in vitro* release and the analysis of its kinetics showed that the system promoted a modified release of NPX, maintaining its release for 24 h, whose transport mechanism proved to be non-Fickian or anomalous, which demonstrates the importance of the swelling phenomenon in the process of drug release. In conclusion, the association of chitosan and naproxen was compatible and capable of forming a modified delivery system with potential for use in the transdermal route.

Keywords: Modified delivery systems. Physical-chemical compatibility. Kinetic models. Transdermal release.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Sistema de cascata da COX para produção de prostaglandinas e tromboxanos	14
Figura 2	Efeitos dos inibidores da COX nas plaquetas e no endotélio.....	16
Figura 3	Estrutura molecular do naproxeno.....	17
Figura 4	Rotas e mecanismos de permeação de fármacos pela pele	20
Figura 5	Estrutura química da quitina (a) e da quitosana (b).....	21
Figura 6	Mecanismos pelos quais a quitosana promove a permeação de insumos farmacêuticos ativos através da pele.....	23
Figura 7	Esquema das modificações ocorridas nas camadas da matriz hidrofílica contendo um fármaco após contato com água	25
Figura 8	Fotografias do CHI Film (a) e de CN Film (b) e fotomicrografias de CHI Film (c) e de CN Film (d) com setas apontando para as estruturas cristalinas.....	42
Figura 9	Topografia 3D de CHI Film (a) e de CN Film (b) com a superfície destacada em azul utilizada para obtenção dos gráficos de rugosidade superficial (μm).....	43
Figura 10	Grau de intumescimento de CHI Film e CN Film por 24 horas	44
Figura 11	Curvas de DSC de NPX (a), PM (c) e CN Film (e) e curvas de TG/DTG de NPX (b), PM (d) e CN Film (f).....	46
Figura 12	Espectros de FTIR de CHI, CHI Film, CN Film, NPX e PM	48
Figura 13	Espectro de absorvância de CN Film, CHI Film e NPX em tampão fosfato pH 7,4 com tensoativo.....	50
Figura 14	Curva de calibração do naproxeno	50
Figura 15	Quantidade de naproxeno liberado ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) e sua taxa de liberação cumulativa (%) durante 24 horas.....	53
Figura 16	Liberação do naproxeno por diversos modelos cinéticos.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resumo de alguns sistemas de liberação tópica do naproxeno.....	18
Tabela 2	Vantagens e desvantagens do uso de sistemas transdérmicos de liberação	19
Tabela 3	Resumo da relação entre o expoente de liberação da equação de Kormeyer-Peppas e o mecanismo de liberação do fármaco	29
Tabela 4	Resultados do comportamento calorimétrico e termogravimétrico das amostras	45
Tabela 5	Principais bandas de FTIR de observadas nos espectros de FTIR das amostras.....	47
Tabela 6	Parâmetros estatísticos da curva de calibração	51
Tabela 7	Resultado analítico e estatístico do teste de exatidão	51
Tabela 8	Resultados estatísticos do teste de precisão	52
Tabela 9	Resultados analíticos e estatísticos do teste de robustez	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteroidais
ATR	Reflectância total atenuada
C.E.	Concentração efetiva
C.T.	Concentração teórica
C.V.	Coefficiente de variação
CHI	Quitosana
CHI Film	Filme de quitosana
CHI solution	Solução de quitosana
CN Film	Filme de quitosana contendo naproxeno
COX	Cicloxigenase
COX-1	Cicloxigenase-1
COX-2	Cicloxigenase-2
COX-3	Cicloxigenase-3
D.P.	Desvio-padrão
D.P.R.	Desvio-padrão relativo
Def.	Deformação angular
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTG	Derivada termogravimétrica
Est	Estiramento axial
EUA	Estados Unidos da América
FTIR	Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier
h	Horas
ICH	International Convention of Harmonized
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
NK	Células Natural-Killer
NPX	Naproxeno
P.A.	Padrão analítico
PGI ₂	Prostaglandina I ₂

PGs	Prostaglandinas
pH	Potencial hidrogeniônico
PM	Mistura física de quitosana e naproxeno em igual quantidade
R	Porcentagem de recuperação
Ra	Rugosidade média
S	Inclinação da curva de calibração (<i>Slope</i>)
SLTF	Sistemas de liberação transdérmica de fármacos
SQR	Soma quadrática residual
TFP 2%	Tampão fosfato com polissorbato a 2%
TG	Termogravimetria
TGA	Análise termogravimétrica
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
TXA ₂	Tromboxano A ₂
UEPB	Universidade Estadual da Paraíba
UV-vis	Ultravioleta-visível

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1	Inflamação	13
2.2	Anti-inflamatórios não esteroidais	15
2.3	Naproxeno	16
2.4	Sistemas de liberação transdérmica de fármacos	18
2.5	Quitosana	21
2.6	Filmes de quitosana para liberação transdérmica de fármacos	23
2.7	Modelos cinéticos de liberação de fármacos em sistemas poliméricos	25
3	OBJETIVOS	29
3.1	Objetivo geral	29
3.2	Objetivos específicos	29
4	METODOLOGIA	30
4.1	Material	30
4.2	Métodos	30
4.2.1	<i>Preparação dos filmes de quitosana e quitosana-naproxeno</i>	30
4.2.2	<i>Caracterização físico-química</i>	30
4.2.2.1	<i>Microscopia óptica e análise microestrutural</i>	30
4.2.2.2	<i>Grau de intumescimento</i>	31
4.2.2.3	<i>Calorimetria exploratória diferencial</i>	31
4.2.2.4	<i>Termogravimetria e sua derivada</i>	31
4.2.2.5	<i>Espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier</i>	32
4.2.3	<i>Validação do método de quantificação do naproxeno</i>	32
4.2.3.1	<i>Seletividade</i>	32
4.2.3.2	<i>Linearidade</i>	33
4.2.3.3	<i>Precisão</i>	33
4.2.3.4	<i>Exatidão</i>	34
4.2.3.5	<i>Limite de detecção e Limite de quantificação</i>	34
4.2.3.6	<i>Robustez</i>	34
4.2.4	<i>Estudo de liberação in vitro e da sua cinética</i>	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1	Microscopia óptica e análise microestrutural	37
5.2	Grau de intumescimento	39
5.3	Comportamento térmico	41
5.4	Análise espectroscópica no infravermelho	43

5.5	Validação de método de quantificação do naproxeno	45
5.5.1	<i>Seletividade</i>	45
5.5.2	<i>Linearidade</i>	46
5.5.3	<i>Limite de detecção e limite de quantificação</i>	47
5.5.4	<i>Exatidão</i>	47
5.5.5	<i>Precisão</i>	48
5.5.6	<i>Robustez</i>	48
5.6	Estudo de liberação <i>in vitro</i> e da sua cinética	49
6	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	54

1 INTRODUÇÃO

Os Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) são amplamente utilizados na clínica. O naproxeno (NPX) é um AINE derivado do ácido propiônico, cuja utilização é restringida devido aos seus efeitos adversos, em especial efeitos de desproteção e irritação gástrica (AHMAD et al., 2022). Tais efeitos podem ser reduzidos com preparações tópicas desse fármaco, as quais acarretam à permeação através da pele ao local de inflamação, aumentando a concentração do fármaco diretamente no local de ação (RENSBURG; REUTER, 2019). A administração transdérmica do NPX pode minimizar as concentrações sistêmicas, a fim de reduzir os efeitos adversos, e permitir, após uma única dose, a manutenção, por mais tempo, dos níveis plasmáticos em razão de uma liberação modificada e do efeito reservatório na pele (PENNICK; ROBINSON-MILLER; CUSH, 2021; SHAH et al., 2021). Devido a essas vantagens, há um aumento no interesse do desenvolvimento de preparações tópicas para liberação de AINEs (ANJUM et al., 2020; MANIAR et al., 2018; MARTÍ-CENTELLES et al., 2021; MOHANTY et al., 2020; NOREEN et al., 2021).

Vários sistemas têm sido estudados para veiculação e liberação do NPX, tais como os nanogéis (YURDASIPER; ERTAN; HEARD, 2018), géis (DAWOOD; KASSAB, 2019; MARTÍ-CENTELLES et al., 2021), niossomas (MOHANTY et al., 2020), nanoetossomas (ANJUM et al., 2020), microemulsões (AUNDHIA et al., 2019) e proniossomas (SHAH et al., 2021). Os filmes poliméricos são uma alternativa, pois trazem consigo vantagens para liberação transdérmica de fármacos a exemplo da bioadesividade, do aumento do tempo de contato da formulação com a pele e do controle da liberação pela matriz (LEFNAOUI et al., 2018).

Desse modo, um polímero bastante estudado tem sido a quitosana (CHI), que é um polímero filmogênico (LI et al., 2020; RATHORE et al., 2019; SILVA et al., 2020) utilizado para controlar a taxa de liberação de fármacos em sistemas transdérmicos (YADAV; URADE, 2019). Esse polissacarídeo é constituído de subunidades de D-glicosamina e de N-acetil-D-glicosamina com ligações β (1 - 4) (NAIR, 2019). A quitosana é biocompatível, bioadesiva, atóxica e tem atividades cicatrizantes, antimicrobianas e analgésicas (ORTIZ et al., 2022). Somado a isso, tem também capacidade de modificar a liberação de fármacos (JAGDALE; CHANDEKAR, 2017; TROMBINO et al., 2021) e de atuar como promotor de permeação desses, pois sua carga positiva permite a interação com as cargas negativas das membranas biológicas, prolongando o contato com as células e auxiliando na abertura de junções oclusivas, resultando em melhora da permeação (GUERINI; CONDRÒ; PERUGINI, 2022; MITSOU et

al., 2020) são características que tornam a quitosana um polímero em potencial para o desenvolvimento de sistemas de liberação transdérmica com o naproxeno.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo é realizar o desenvolvimento e caracterização de filmes de quitosana contendo naproxeno e avaliar sua liberação *in vitro*.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Inflamação

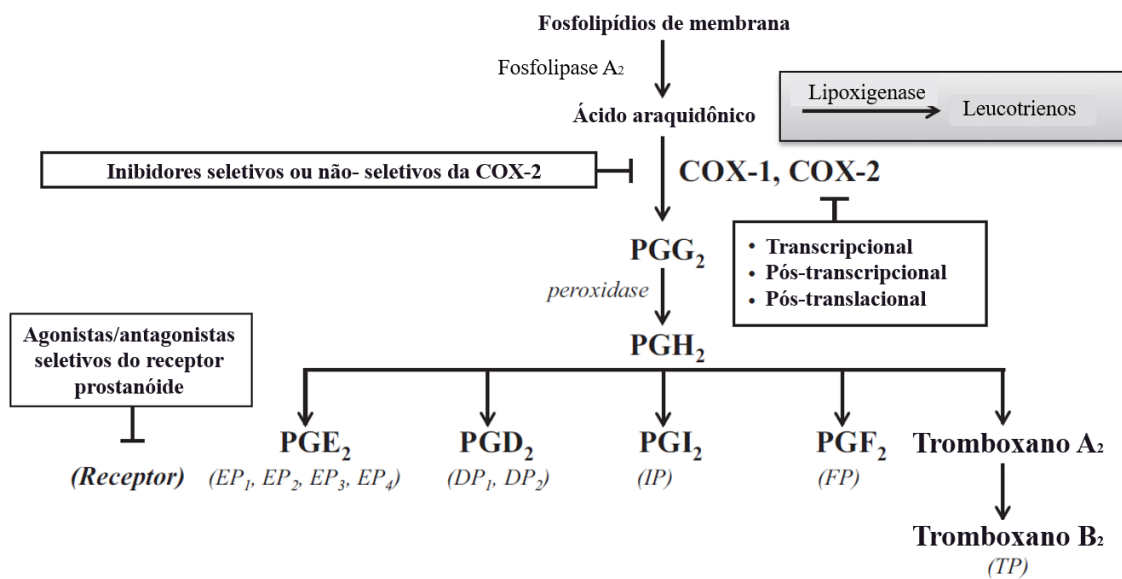
A inflamação é um conjunto de mecanismos biológicos que promovem a neutralização de infecções e de outros agentes causadores de lesões celulares que entraram em contato com os tecidos biológicos (GANZ, 2019). Os mecanismos de inflamação representam cadeias dinâmicas de respostas que envolvem eventos vasculares e celulares de secreções de mediadores e sinalizadores específicos que, a nível tecidual, resultam em rubor, dor, aumento da temperatura local, edema e perda da função tecidual (ABDULKHALEQ et al., 2018). De maneira geral, os caminhos de sinalização pró-inflamatória e anti-inflamatória interagem no processo de inflamação, sendo liberadas majoritariamente por células vasculares, leucócitos, monócitos, macrófagos, linfócitos entre outras células da resposta inata e adaptativa (CHEN, L. *et al.*, 2018). O aumento do fluxo sanguíneo, a mobilização das células da resposta imune inata e a liberação de citocinas, fatores de crescimento e altas quantidades de espécies reativas de oxigênio caracterizam o início da resposta inflamatória aguda (SAVANT; SRIRAMKUMAR; O'HAGAN, 2018).

A fase aguda pode ser dividida em três etapas principais: (I) Etapa inicial, quando os mediadores solúveis pró-inflamatórios iniciam as cascatas de inflamação; (II) Etapa de resolução, quando outros mediadores sinalizam o encerramento do processo inflamatório; e (III) Etapa de pós-resolução, quando o tecido afetado desenvolve imunidade adaptativa e recupera um status de homeostase adaptada (SUGIMOTO et al., 2019). Se o processo inflamatório evoluir com sucesso até a resolução, ocorre restauração estrutural e funcional dos tecidos, mas quando ocorrem falhas ou impedimentos ao processo de resolução, o resultado é a cronificação da resposta inflamatória (FURMAN et al., 2019).

A inflamação ativa a resposta imune inata, a qual sinaliza para macrófagos e células dendríticas secretarem fatores quimiotáticos, as quais recrutam neutrófilos, linfócitos e células NK, que também secretam citocinas, como interleucinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon, a fim de que essas substâncias se liguem a receptores transmembrana nas superfícies celulares e ativem fatores de transcrição que regulam expressão gênica, criando o ambiente pró-inflamatório (RAJENDRAN et al., 2018; SAVANT; SRIRAMKUMAR; O'HAGAN, 2018). Entre as enzimas expressas no processo inflamatório está a cicloxigenase-2 (COX-2).

As cicloxigenases ou COXs são peroxidases ligadas às membranas celulares que estão associadas à biossíntese de prostaglandinas ou PGs, os quais são mediadores lipídicos da inflamação e são substâncias centrais no processo inflamatório (ZHENG; YU; LAO, 2016). As COXs produzem os prostanóides e outros mediadores, como tromboxanos, a partir do ácido araquidônico, esse precursor é hidrolisado a partir de fosfolipídios da membrana celular em um processo catalizado pela enzima fosfolipase A₂ (RUMZHUM; AMMIT, 2016).

Figura 1: Sistema de cascata da COX para produção de prostaglandinas e tromboxanos.



Fonte: Adaptado de Rumzhum e Ammit (2015).

A cicloxigenase existe como diferentes isoformas, descritas como COX-1 e COX-2, as quais possuem similaridades estruturais e catalíticas, mas têm expressão e distribuição diferente pelos tecidos, possuindo diferentes funções biológicas (PANNUNZIO; COLUCCIA, 2018). A COX-1 é constitutiva e está presente fora de condições inflamatórias, cumprindo funções homeostáticas em taxa basal, em plaquetas, pulmão, cérebro, próstata, trato gastrointestinal (TGI), rins, fígado e baço. Já a COX-2 é a isoforma induzida, passando por suprarregulação em condições inflamatórias. Entretanto, hoje já se sabe que a COX-2 também é expressa constitutivamente em alguns tecidos, regulando funções fisiológicas (CAIAZZO; IALENTI; CICALA, 2019). Existe ainda a COX-3, que é principalmente produzida no sistema nervoso central e é responsável pela ação antipirética (ABDELLATIF et al., 2021). Vários fármacos atuam inibindo de maneira irreversível ou reversível e de modo seletivo ou não-seletivo as isoformas da cicloxigenase, resultando em redução da produção de prostaglandinas e, consequentemente, dos sinais e sintomas da inflamação.

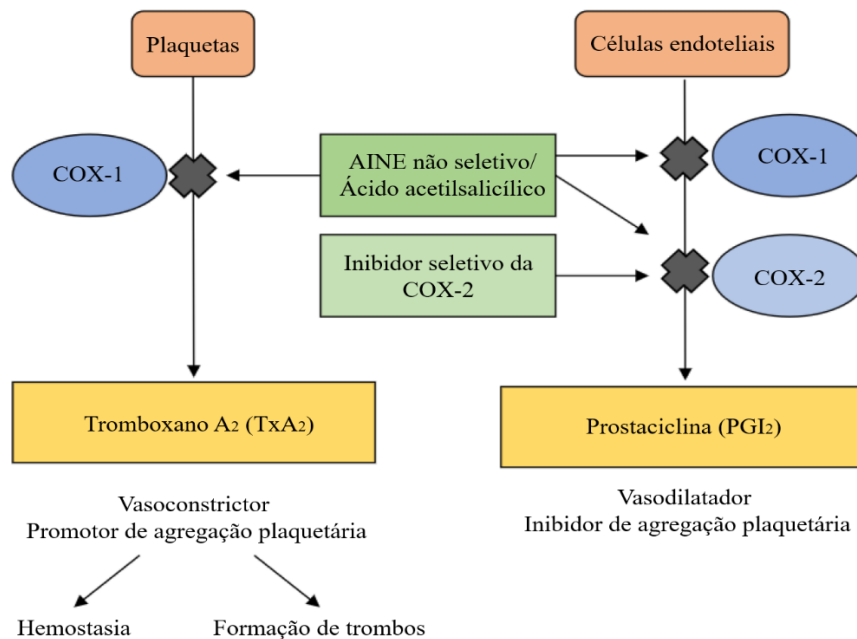
2.2 Anti-inflamatórios não esteroidais

Existem vários fármacos com foco no tratamento da inflamação, mas, entre todos, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são os mais comumente utilizados (HALEY; VON RECUM, 2019). Eles são principalmente utilizados no tratamento da dor aguda e crônica e em condições inflamatórias como osteoartrites, artrite reumatoide, condições pós-operatórias, cólicas menstruais e na febre (BINDU; MAZUMDER; BANDYOPADHYAY, 2020).

Os AINE podem inibir de maneira seletiva ou não seletiva a COX-1 e a COX-2, mas seu efeito terapêutico se dá, principalmente pela inibição da COX-2 (KIM et al., 2018). Essa seletividade entre os diferentes tipos de cicloxigenases dá origem a uma classificação dos AINEs entre anti-inflamatórios seletivos para COX-2, como os coxibes, seletivos para COX-1, como o ácido acetilsalicílico, e não-seletivos, como naproxeno e ibuprofeno (FRÖLICH, 1997).

O grupo de AINE mais recente foi a classe de fármacos seletivos para COX-2, cuja principal característica foi a redução dos efeitos adversos gastrointestinais, pois mantém a atividade constitutiva da COX-1 como mediador da proteção da mucosa gástrica (NGO; ADDISON, 2018). Como representantes dessa classe estão o celecoxibe, parecoxibe e o etoricoxibe, sendo esse último o fármaco mais seletivo para COX-2 disponível (KIRSCHNECK et al., 2019). O principal limitante de seu uso está no risco de eventos cardiovasculares, devido ao desbalanço causado pela redução da produção de prostaciclina (PGI_2), que tem efeito protetor do endotélio, inibidor plaquetário e vasodilatador, e manutenção da produção de tromboxano A_2 (TXA_2), com efeito vasoconstritor e promotor de agregação plaquetária (CURTIS et al., 2019), como mostra a Figura 2. Esse desbalanço favorece à ocorrência de eventos pró-trombóticos no uso de inibidores altamente seletivos de COX-2.

Figura 2 – Efeitos dos inibidores da COX nas plaquetas e no endotélio.

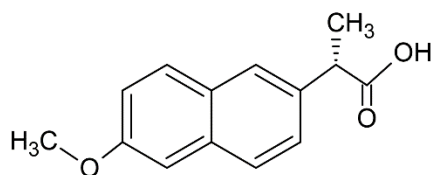


Fonte: Adaptado de Curtis et al. (2019).

Apesar dos agentes COX-2 seletivos serem mais seguros para o TGI, eles têm pior perfil cardiovascular. De maneira contrária, o naproxeno, que é inibidor não-seletivo da COX, parece ser mais seguro para o sistema cardiovascular, mas é um dos AINE com maior toxicidade gastrointestinal (ARNAL; HIJOS-MALLADA; LANAS, 2021). O mesmo ocorre com outros inibidores não-seletivos da COX e com inibidores seletivos da COX-1, cuja incidência de gastrite, pirose, úlcera gástrica e hemorragias digestivas acabam limitando sua aplicação (OSANI et al., 2020; ZHU; CHEN; LIN, 2018).

2.3 Naproxeno

O naproxeno (NPX), cujo nome químico é ácido (*S*) – (+) – 6-metoxi-2-metil-2-naftalenoacético, existe na forma de enantiômeros *R* e *S*, cuja forma mais ativa e mais facilmente disponível é a forma *S* (VASHISTHA; BHUSHAN, 2020). O NPX, apresentado na Figura 3, é um ácido α -aril propiônico de pKa 4,15 que se apresenta como pó cristalino branco, de massa molar 230,26 g.mol⁻¹ e com ponto de fusão de aproximadamente 156 °C (ŚWIATEK, et al., 2021).

Figura 3 – Estrutura molecular do naproxeno

Fonte: Elaborado pelo autor (2022)

Esse fármaco foi introduzido na prática médica em 1976 com efeito inibidor não-seletivo da COX, tendo maior afinidade pela COX-1 em relação à COX-2 (WANG et al., 2019). Suas principais vantagens são a rápida absorção, efeito duradouro, aproximadamente 13 h, intensa difusão para fluidos sinoviais e sua segurança cardiovascular e renal (WOJCIESZYŃSKA; GUZIK, 2020). O efeito analgésico e a longa meia-vida plasmática do naproxeno fazem dele o fármaco de comparação em primeira-escolha para testes clínicos de novos anti-inflamatórios (ANGIOLILLO; WEISMAN, 2016). Entretanto, a afinidade do NPX pela COX-1 propicia o aparecimento de efeitos adversos gástricos que limitam a utilização desse fármaco na terapêutica (AHMAD et al., 2022).

O NPX além de estar presente em comprimidos e cápsulas moles de 200, 220, 275, 500 e 550 mg com duas a três doses ao dia, também está disponível em alguns países na forma de gel em formulações a 1,2% (m/m) ou 12 mg/g, 5,5% m/m e 10% m/m, tais como Eurogesic[®] gel, Flanax[®] gel, Lumboxen[®], Naprosyn[®] gel, Naprox[®] gel, Naproxen Hasco[®], Napryn[®], Naproxen EMO[®], Ticoflex[®] gel. A utilização na forma de preparações tópicas, como géis, cremes e adesivos, é uma estratégia para minimização da dosagem e redução dos efeitos adversos, visto que o fármaco se concentra no tecido-alvo e minimiza a exposição sistêmica (ANGIOLILLO; WEISMAN, 2016; MANIAR et al., 2018; YURDASIPER; ERTAN; HEARD, 2018; MOHANTY et al., 2020). O NPX é utilizado nesses sistemas tópicos para tratamento local e sistêmico de inflamações e permitem uma liberação mais direcionada e menos tóxica, especialmente para o trato gastrointestinal (DHALKAR et al., 2019). Vários sistemas de liberação tópica têm sido considerados para o naproxeno nos últimos anos. A Tabela 1 apresenta alguns desses sistemas desenvolvidos.

Tabela 1 – Resumo de alguns sistemas de liberação tópica do naproxeno.

Forma de apresentação	Liberação	Local de absorção	Polímero(s)	Concentração do naproxeno	Referência
Adesivos	Local	Gengiva	Hipromelose e polivinilpirrolidona	5% p/p	ESLAMIAN et al., 2018
Gel carreando microemulsão contendo NPX	Transdérmica	Pele	Polietilenoglicol	0,2% p/p	AUNDHIA et al., 2019
Gel carreando nanopartículas contendo NPX			Quitosana e Carragenina	30, 40 e 50%	NOREEN et al., 2021
Gel ocular	Local	Olho	Hipromelose	0,2% p/v	DAWOOD; KASSAB, 2019
Hidrogel			-	-	MARTÍ-CENTELLES et al., 2021
Nanoetossoma			-	-	ANJUM et al., 2020
Nanogel	Transdérmica	Pele	N-isopropilacrilamida	-	YURDASIPER; ERTAN; HEARD, 2018
Niosomas			-	-	MOHANTY et al., 2020
Proniosomas			-	0,5% p/p	SHAH et al., 2021

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em geral esses sistemas de liberação tópica trazem concentrações consideravelmente menores do fármaco do que aquelas utilizadas para a via oral e o uso de sistemas com carreadores poliméricos faz parte das estratégias para controlar a liberação tópica dos AINEs (MANIAR et al., 2018).

2.4 Sistemas de liberação transdérmica de fármacos

Os sistemas de liberação transdérmica de fármacos (SLTF) são alternativas úteis para evitar a degradação gastrointestinal de fármacos e o metabolismo de primeira passagem, além

de não serem invasivos, não causarem dor, poderem ser autoadministrados e terem perfil de segurança melhorado, resultando em maior adesão pelo paciente (SINGH et al., 2019). A Tabela 2 resume as principais vantagens e desvantagens dos sistemas de liberação transdérmica de fármacos.

Tabela 2 – Vantagens e desvantagens do uso de sistemas transdérmicos de liberação

Vantagens	Desvantagens
Confortável	Maior custo
Conveniência	Irritação local
Infusão constante	Liberação de fármacos não ionizados
Níveis plasmáticos estáveis	Baixo limite de permeabilidade
Autoadministração	Ausência de liberação rápida ou pulsátil
Maior adesão do paciente	Níveis plasmáticos baixos
Evita metabolismo de primeira passagem	Variação da função de barreira da pele (por idade e local de aplicação, por exemplo)
Sem degradação no TGI	Restrição pelo tamanho (< 500 Da) e lipofilia do fármaco
Menos efeitos adversos	

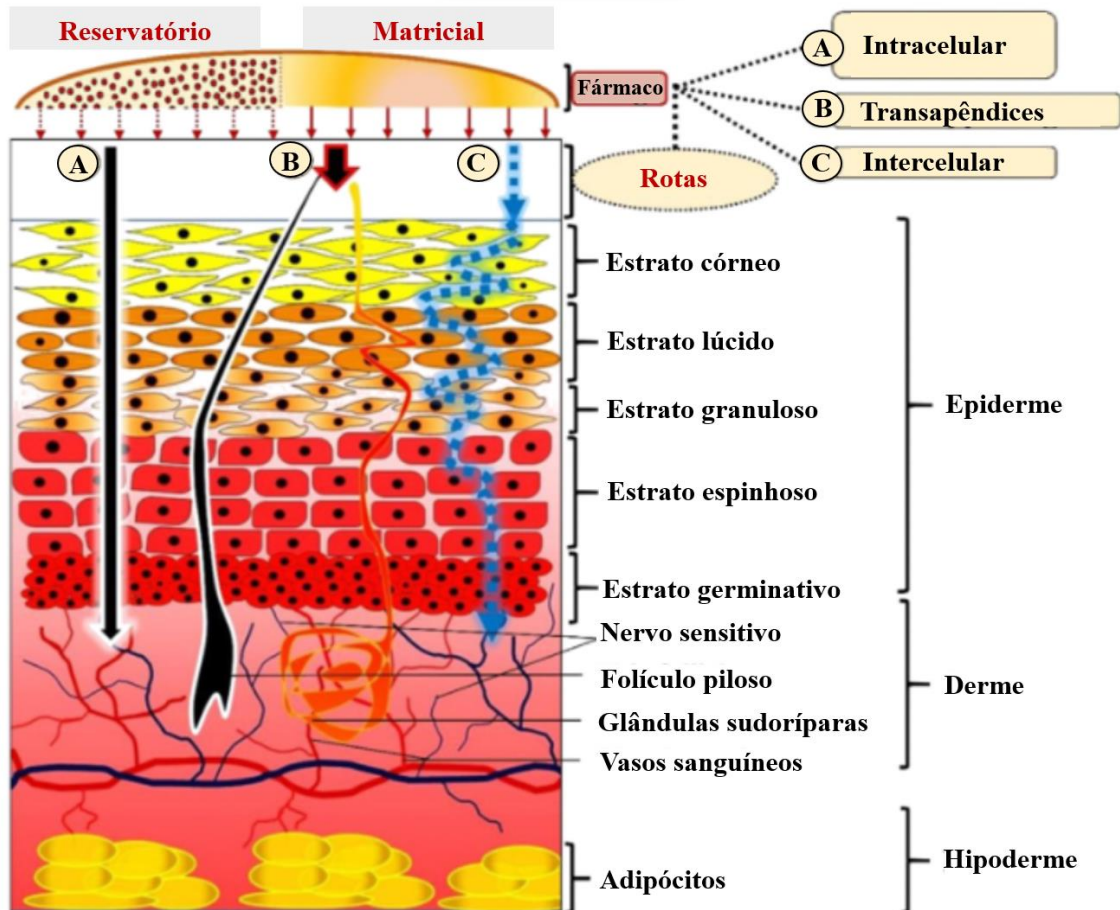
Fonte: Adaptado de Sabbagh e Kim (2022).

Apesar de vantajosa, a via transdérmica é bastante seletiva e isso reduz a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica para a maioria dos fármacos, de modo que a aplicação clínica dessa via tem sido limitada a fármacos com coeficiente de partição óleo-água entre 1 e 3, massa molar menor que 500 Da, ponto de fusão inferior a 200 °C, não irritantes ou não-imunogênicos (CHEN et al., 2020).

Para que o fármaco possa agir local ou sistemicamente, ele precisa permear o estrato córneo e esse processo é baseado em difusão passiva (HALDER et al., 2021). O estrato córneo é uma barreira composta de 10-15 camadas de corneócitos com alta quantidade de queratina cercada de uma matriz lipídica composta principalmente por ceramida, triglicerídeos, ácidos graxos e colesterol (SOLÍS et al., 2021). Moléculas um pouco mais hidrofílicas tendem a permear por dentro das células, na via intracelular também chamada de transcelular. Já substâncias lipofílicas seguem a rota intercelular, pois se dissolvem nas membranas lipídicas e se difundem a partir delas (PAWAR; SOLANKI; MANDALI, 2018). Outra alternativa é penetrar na pele pelos folículos pilosos ou ductos sudoríparos, o que é denominado de permeação transapêndice, que é uma via de menor importância pela sua pouca área superficial

(CHOI et al., 2019). A Figura 4 ilustra as principais rotas e mecanismos de permeação dos fármacos pela pele.

Figura 4 – Rotas e mecanismos de permeação de fármacos pela pele.



Fonte: Adaptado de Sivasankarapillai et al. (2021).

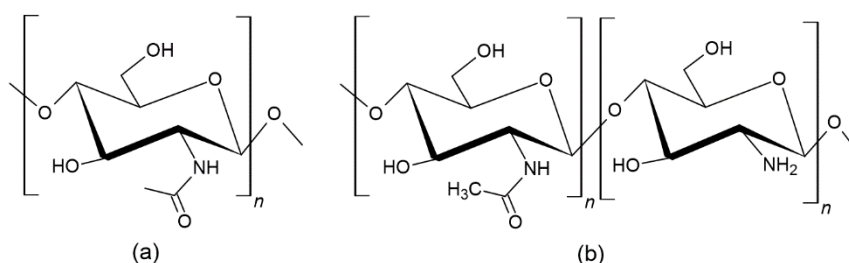
Os sistemas de liberação transdérmica por podem ser divididos tipo reservatório e tipo matricial. O tipo reservatório possui uma estrutura interna em que o fármaco está em um compartimento interno, o núcleo, e que a liberação é controlada pela permeabilidade da estrutura que a circunda, a casca. Geralmente liberações rápidas iniciais, tipo burst, ocorrem, sendo continuada por uma liberação lenta (SIVASANKARAPILLAI et al., 2021). Já o tipo matricial possui uma estrutura simples em que o fármaco está embebido e espalhado em uma rede polimérica, geralmente mais fácil de produzir que os produtos do tipo reservatório e sua taxa de liberação é determinada pela permeabilidade do polímero, sua capacidade de intumescimento e expansão das cadeias e da ocorrência de reticulação (*cross-link*) das cadeias (BIRD; RAVINDRA, 2020).

Diferentes tipos de polímeros podem ser utilizados para estruturar um sistema transdérmico, tais como celulose, dextrana, polímeros acrílicos, policaprolactona, polivinilpirrolidona, alginato e a quitosana (SABBAGH; KIM, 2022).

2.5 Quitosana

A quitosana (CHI), Figura 5, é um polímero formado por subunidades de D-glicosamina e de *N*-acetil-D-glicosamina distribuídos aleatoriamente conectados por ligações β (1 - 4) (LI et al., 2018).

Figura 5– Estrutura química da quitina (a) e da quitosana (b)



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Esse polímero é encontrado naturalmente em fungos, mas sua obtenção se deve principalmente ao processo de desacetilação parcial da quitina, o qual é o segundo polissacarídeo mais abundante da natureza (WANG et al., 2020). A quitina é extraída de de algas, do exoesqueleto de artrópodes e da parede celular de fungos e é utilizada para obtenção da quitosana no meio industrial por meio de uma reação de desacetilação alcalina utilizando hidróxidos fortes, como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio, a altas temperaturas (QUIÑONES; PENICHE; PENICHE, 2018; SHAFABAKHSH et al., 2020). A retirada dos grupamentos acetil, ou desacetilação, da quitina, que é insolúvel em meio aquoso, forma a quitosana, a qual é solúvel em meio levemente ácido ($\text{pH} \leq 6,5$). A partir de 50% de grupamentos desacetilados, ou grau de desacetilação $> 50\%$, o polímero deixa de ser quitina e passa a ser quitosana (ABD EL-HACK et al., 2020).

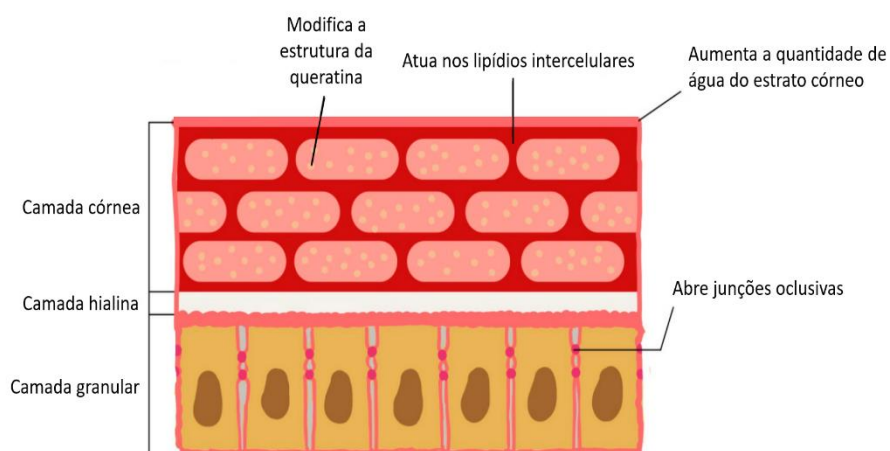
O grau de desacetilação, também chamado de grau de grupos amino livres, exerce importante influência nas propriedades físico-químicas da quitosana (ZHANG et al., 2021). A quitosana é classificada de acordo com esse parâmetro como quitosana com baixo grau de desacetilação por volta de 55 a 70% de grupos desacetilados, como médio grau quando tem 70-85%, alto grau com 85-95% e como ultra-alto grau de desacetilação com 95 a 100% de grupos desacetilados (TAVARES et al., 2020). Devido à presença desses grupos amino que foram

desacetilados na obtenção desse polímero, a CHI pode se tornar ionizada em pH menor que 6,5, o que a torna solúvel em meio aquoso (ISLAM; DMOUR; TAHA, 2019). Sua solubilidade, grau de intumescimento, bioatividade e biodegradação são propriedades que sofrem influência do grau de desacetilação. Outro parâmetro importante para suas características físico-químicas é o peso molecular. A solubilidade aquosa desse polímero e a viscosidade das suas soluções sofrem influência desse parâmetro (MATICA et al., 2019).

A quitosana é biocompatível, bioadesiva (HAMED I et al., 2022), atóxica (TAO et al., 2021) e tem atividades hemostáticas (HU et al., 2018), antimicrobianas (KE et al., 2021), analgésicas, anti-inflamatórias (KIM, 2018) e antioxidantes (BEKTAS et al., 2020). Além disso, esse polímero é utilizado no meio farmacêutico de diversas formas. Pode ser usado para preparar soluções, hidrogéis, pastas, filmes, fibras, micro/nanopartículas e outros sistemas de liberação de fármacos, vacinas, genes e enzimas, além de ser utilizado como excipiente farmacêutico, na engenharia de tecidos, em curativos para feridas cutâneas, na regeneração óssea e em outras diversas aplicações farmacêuticas (SHARIATINIA; JALALI, 2018). Devido às suas propriedades bioadesivas, esse polímero têm atraído atenção para o desenvolvimento de formas farmacêuticas aplicadas à pele e às mucosas ocular, nasal, vaginal e bucal (POTAŚ; SZYMAŃSKA; WINNICKA, 2020).

A quitosana é um polímero que tem sido bastante investigado para desenvolvimento de sistemas de liberação transdérmica de fármacos, pois pode agir como promotor de permeação (RAVAL; KHUNT; MISRA, 2018) e como modificador da liberação de fármacos (YADAV; URADE, 2019). A quitosana em sistemas de liberação transdérmica é degradada *in vivo* por lisozimas, sem a necessidade de outros reagentes e sem formação de produtos tóxicos, e os produtos dessa reação agem como promotores de permeação por meio da modificação na estrutura secundária das queratinas e redução da coesão das barreiras do estrato córneo, pela abertura instantânea e reversível das junções oclusivas das células epiteliais na camada granular (MU et al., 2019), por meio da interação e modificação da proporção de lipídios intracelulares e aumento da quantidade de água no estrato córneo, facilitando o trânsito de substâncias pelas camadas (WANG; LU, 2022).

Figura 6 – Mecanismos pelos quais a quitosana promove a permeação de insumos farmacêuticos ativos através da pele.



Fonte: Adaptado de Wang e Lu (2022).

Vários sistemas utilizando CHI para liberação transdérmica de fármacos têm sido desenvolvidos. Os principais são as nanopartículas (NAIR, 2019; TALIB et al., 2021), emulsões (KHAN et al., 2021; SHARKAWY; BARREIRO; RODRIGUES, 2020), microagulhas transdérmicas (CASTILLA-CASADIEGO et al., 2021; GORANTLA et al., 2021), nanocápsulas (BUSSIO; MOLINA-PEREA; GONZÁLEZ-ARAMUNDIZ, 2018; JAVIERA ALVAREZ-FIGUEROA et al., 2020; LEE et al., 2019), adesivos transdérmicos (ALI; HANAFY, 2017; ANIRUDHAN; NAIR; NAIR, 2016; SADEGHI et al., 2016), hidrogéis (WU et al., 2021), lipossomas (BADRAN et al., 2022; LEE; LIM; LEE, 2019), nanoscaffolds (CASTILLO-HENRÍQUEZ et al., 2021; RAHIMI et al., 2020) e filmes transdérmicos (BIGUCCI et al., 2015; CAN et al., 2013; MALVIYA et al., 2021).

2.6 Filmes de quitosana para liberação transdérmica de fármacos

Os filmes poliméricos são sistemas de liberação de fármacos utilizados próximo ou diretamente nos locais de ação como a região cutânea, oral, sublingual, vaginal e em outras mucosas, assim como para cobrir superfícies de lesões. O insumo farmacêutico ativo pode ser disperso no agente formador de filme de modo que o fármaco é liberado a diferentes taxas a depender das características da matriz (WANG; LU, 2022). A matriz ou rede polimérica do filme funciona como um reservatório externo que limita o suprimento do fármaco para a pele, controlando a liberação (FREDERIKSEN; GUY; PETERSSON, 2015). Algumas formas farmacêuticas bastante eficazes no carreamento de fármacos, tais como lipossomas,

nanopartículas, micro/nanocristais, carreadores lipídicos nanoestruturados e microemulsões têm dificuldades práticas na administração transdérmica devido à falta de exatidão na dose e isso exige o uso de um meio sólido para carrear esses sistemas, sendo os filmes poliméricos uma das alternativas utilizadas para esse fim (SOLÍS et al., 2021).

Filmes poliméricos podem ser produzidos por técnicas de baixo custo e fácil processamento, permitindo a obtenção de formas farmacêuticas práticas e adequadas para carrear fármacos topicamente em liberação local ou sistêmica (NORNBERG et al., 2022). Como características ideais para um filme no uso farmacêutico têm-se a bioadesividade, a fácil remoção, a biocompatibilidade, a biodegradabilidade, não causar irritação e controlar a liberação do fármaco para evitar a supersaturação das vias de transporte do fármaco na pele (CIURBA et al., 2021). A quitosana é um biopolímero capaz de formar filmes não-oclusivos, flexíveis, com mucoadesividade, resistentes à água, fáceis de produzir e administrar, com baixo custo de produção, atóxicos, com propriedades mecânicas aceitáveis e capazes de liberar fármacos de maneira controlada (SILVA et al., 2020).

A técnica “solvent casting” é um dos métodos mais simples de se produzir filmes de quitosana, pois consiste em poucas etapas e a mais demorada é o processo de secagem que frequentemente dura entre 6 a 48 h (ELEFTHERIADIS et al., 2019). Nessa técnica, o polímero e o fármaco são dispersos ou dissolvidos em uma solução e o solvente é removido por evaporação para formar um filme sólido (MASI et al., 2019). Os solventes orgânicos eram tradicionalmente preferidos pela facilidade de evaporação, mas devido à dificuldade de retirar completamente esses solventes do produto e à preocupação ambiental, o uso desses solventes tem sido cada vez menor (SUKSAEREE et al., 2021). Para obtenção de filmes de quitosana se utiliza uma solução aquosa levemente ácida bastante diluída, com concentrações de 0,5 a 3% (v/v) de ácido orgânico ou inorgânico, para dissolver a quitosana (ABILOVA et al., 2020). Filmes obtidos de soluções diluídas de ácido clorídrico e ácido acético apresentam maior estabilidade térmica e maior cristalinidade do que quando ácido cítrico e ácido láctico são utilizados (QIAO et al., 2021). Já o pH da solução e a temperatura de secagem parecem não modificar tanto assim as características do filme. Filmes de quitosana preparados por esse método com soluções em diferentes pHs (de 3,4 a 5, com incremento de 0,2) e diferentes temperaturas de secagem (de 40 a 70 °C, com incremento de 10 °C) não apresentaram diferenças em relação à micro/nanoestrutura, adesividade, nem à deformação mecânica (LUNA et al., 2022).

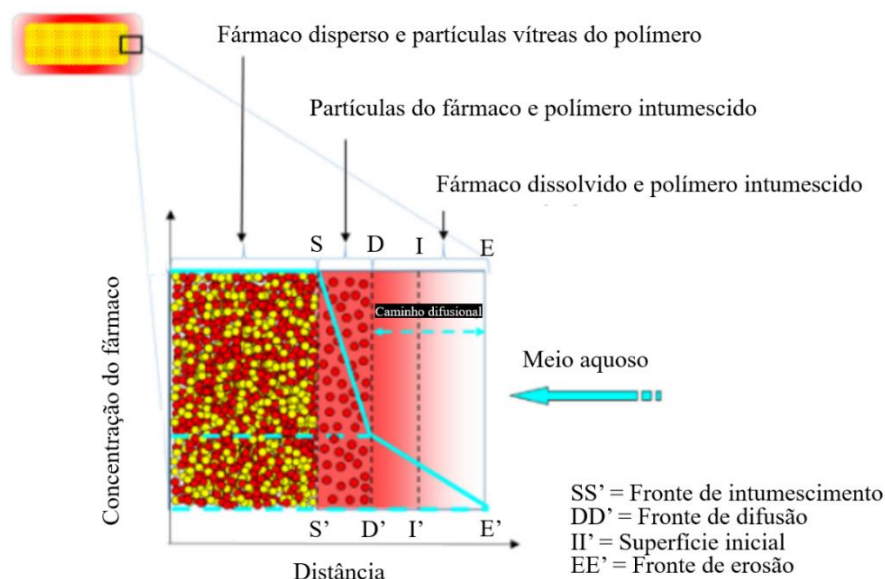
Já a composição do filme e a natureza dos insumos influenciam bastante no tipo de liberação. Filmes poliméricos hidrofóbicos parecem liberar pouca quantidade de fármacos

também hidrofóbicos, enquanto que polímeros hidrofílicos, como a quitosana, liberam maiores quantidades de fármacos hidrofóbicos, como o naproxeno (FREDERIKSEN; GUY; PETERSSON, 2015). Outra estratégia para modificar o tipo e cinética de liberação dos fármacos é o uso de aditivos, tais como plastificantes, a exemplo do álcool polivinílico e propilenoglicol, e reticulantes, como glutaraldeído e tripolifosfato de sódio (SABBAGH; KIM, 2022).

2.7 Modelos cinéticos de liberação de fármacos em sistemas poliméricos

Quando matrizes hidrofílicas entram em contato com a água, o polímero passa por uma transição vítrea, de um estado sólido e rígido para uma forma com cadeias mais relaxadas e distantes, com o espaço entre elas sendo preenchidas pelo solvente em um processo de intumescimento. A região externa mais intumescida forma um gel mecanicamente fraco que pode ser suscetível à erosão e à dissolução, mas que limita o efluxo do fármaco. Dependendo das características físico-químicas e do formato/geometria da forma farmacêutica, diferentes cinéticas de liberação podem ser obtidas (CEREA et al., 2020). Vários modelos matemáticos desenvolvidos para os sistemas poliméricos, com origem empírica, semi-empírica e teórica, têm sido desenvolvidos para prever e explicar os fenômenos de transporte de massa e liberação dos fármacos nos sistemas farmacêuticos (MIRCIOIU et al., 2019).

Figura 7 – Esquema das modificações ocorridas nas camadas da matriz hidrofílica contendo um fármaco após contato com água.



Fonte: Adaptado de Cerea et al. (2020).

O modelo cinético de ordem zero, Equação 1, baseia-se na liberação controlada e constante do fármaco ao longo do tempo a partir de formas farmacêuticas que não se desagregam. A velocidade de difusão do interior para o exterior da forma farmacêutica é menor que a velocidade de dissolução e isso causa uma liberação constante do fármaco. Esse modelo cinético é difícil de obter na prática e considera diretamente a quantidade liberada do fármaco em função do tempo. Sistemas osmóticos e comprimidos matriciais e revestidos podem seguir essa cinética (ZHANG et al., 2018).

Equação 1 – Modelo matemático da cinética de ordem zero.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_0 t \quad (1)$$

Onde $M(t)$ representa a quantidade de fármaco liberado pelo tempo (t) e $M(\infty)$ representa a quantidade total de fármaco. k_0 representa a constante do modelo de ordem zero.

O modelo de primeira ordem, Equação 2, relaciona o logaritmo da quantidade cumulativa liberada do fármaco com o tempo. Formas farmacêuticas que seguem esse perfil tendem a conter fármacos hidrossolúveis em matrizes porosas que liberam o fármaco de forma proporcional ao restante no interior da forma farmacêutica, resultando em redução da quantidade que é liberada ao longo do tempo (PAARAKH et al., 2019).

Equação 2 – Modelo matemático da cinética de primeira ordem.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = e^{-k_1 t} \quad (2)$$

Onde $M(t)$ representa a quantidade de fármaco liberado pelo tempo (t) e $M(\infty)$ representa a quantidade total de fármaco. k_1 representa a constante do modelo de primeira ordem.

O modelo de Hixson-Crowell é geralmente utilizado para liberação por sistemas particulados e comprimidos onde a dissolução ocorre em planos paralelos à superfície, mas a forma geométrica se mantém constante e descreve a liberação de sistemas em que há uma mudança na área de superfície e no diâmetro após o intumescimento, pois considera que a área da partícula é proporcional à raiz cúbica do seu volume. Os estudos cinéticos relacionam diretamente a raiz cúbica da quantidade de fármaco que resta na matriz em função do tempo (DASH et al., 2010).

Equação 3 – Modelo matemático da cinética de Hixson-Crowell.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = [1 - (1 - k_{HC}t)^3] \quad (3)$$

Onde $M(t)$ representa a quantidade de fármaco liberado pelo tempo (t) e $M(\infty)$ representa a quantidade total de fármaco. k_{HC} representa a constante do modelo de Hixson-Crowell.

O modelo de Higuchi, Equação 4, relaciona a quantidade cumulativa liberada do fármaco com a raiz quadrada do tempo. Esse modelo foi inicialmente concebido para descrever sistemas planares, mas foi estendido a sistemas porosos e com diferentes geometrias. Ele baseia-se na hipótese de que a concentração inicial do fármaco na matriz é muito maior que a sua solubilidade, que a difusão do fármaco ocorre de modo unidimensional, que partículas do fármaco são muito menores que a espessura do sistema, que o intumescimento e dissolução são negligenciáveis, que a difusividade do fármaco é constante e que as condições *sink* estão satisfeitas (DASH et al., 2010; PAARAKH et al., 2019)

Equação 4 – Modelo matemático da cinética de Higuchi.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_H t^{1/2} \quad (4)$$

Onde $M(t)$ representa a quantidade de fármaco liberado pelo tempo (t) e $M(\infty)$ representa a quantidade total de fármaco. k_H representa a constante do modelo de Higuchi.

O modelo de Korsmeyer-Peppas considera que o mecanismo de liberação do fármaco baseia-se na sua difusão e no relaxamento das cadeias poliméricas (HEREDIA et al., 2022). Existem vários fatores que impactam no modelo de liberação, tais como a hidrofília ou hidrofobia da matriz, a sua geometria, a solubilidade aquosa do fármaco e entre outros. Nesse modelo, os mecanismos de liberação são dependentes da geometria (Ex.: Filmes finos, cilindros, esferas), de modo que a liberação para filmes finos com proporção diâmetro:espessura > 50 é unidimensional. Para proporções entre 0,2 e 50 é tridimensional (ZHANG et al., 2018). O modelo de Korsmeyer-Peppas quando aplicado para filmes finos, se o valor “n”, que é o expoente de liberação na equação de Korsmeyer-Peppas, for menor que 0,5, significa que a difusão do fármaco está ocorrendo através de uma matriz parcialmente intumescida, formando uma malha de rede preenchida com solução. Se “n” for igual a 0,5, a difusão Fickiana está controlando a liberação e a penetração do solvente na matriz é a etapa limitante da liberação. Se $0,5 < \text{“n”} < 1$, então a liberação é limitada tanto por mecanismos de difusão, quanto de erosão e de intumescimento da matriz, chamando-se de transporte não-

Fickiano ou anômalo. Se “n” for igual a 1, então a liberação corresponde ao modelo de ordem zero, onde a liberação é independente do tempo (CONCHA *et al.*, 2022).

Tabela 3 – Resumo da relação entre o expoente de liberação da equação de Korsmeyer-Peppas e o mecanismo de liberação do fármaco.

Expoente de liberação (n)	Mecanismo de transporte do fármaco	Mecanismo de liberação do fármaco
n < 0,5	Difusão quasi-Fickiana	Depende da difusão em matriz não intumescente
0,5	Difusão Fickiana	
0,5 < n < 1,0	Difusão não-Fickiana (anômala)	Depende da difusão do fármaco associado ao intumescimento e erosão do polímero
1,0	Transporte caso II	Liberação de ordem zero (Independente do tempo)
n > 1,0	Transporte super caso II	Depende apenas do intumescimento e erosão do polímero

Fonte: Adaptado de Paarakh et al. (2019)

O mecanismo de liberação de fármacos hidrofóbicos a partir de filmes poliméricos hidrofílicos finos, < 100 µm, é predominantemente unidimensional e tende a seguir a difusão Fickiana, mas à medida que a espessura do filme aumenta, próximo a 500 µm, a liberação torna-se tridimensional e o mecanismo torna-se anômalo. Já para filmes espessos, espessura maior que 1000 µm, liberações de ordem zero são esperadas (ZHANG et al., 2018).

Equação 5 – Modelo matemático da cinética de Korsmeyer-Peppas.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_{KP} t^n \quad (5)$$

Onde $M(t)$ representa a quantidade de fármaco liberado pelo tempo (t) e $M(\infty)$ representa a quantidade total de fármaco. k_{KP} representa a constante do modelo de Korsmeyer-Peppas e n é o expoente de liberação.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver, caracterizar e avaliar a liberação *in vitro* de filmes de quitosana contendo naproxeno.

3.2 Objetivos específicos

A pesquisa desenvolveu os seguintes objetivos específicos:

- a) Preparar os filmes de quitosana com e sem naproxeno pelo método solvent casting;
- b) Analisar microscopicamente e sob o aspecto topográfico tridimensional os filmes obtidos;
- c) Avaliar o grau de intumescimento dos filmes com e sem fármaco;
- d) Determinar o comportamento calorimétrico e termogravimétrico dos filmes para caracterizá-los e avaliar a compatibilidade física dos insumos;
- e) Determinar as características espectroscópicas na região do infravermelho para caracterizar os filmes e avaliar a compatibilidade química dos insumos;
- f) Desenvolver e validar um método de quantificação do naproxeno utilizando espectrofotometria na região do ultravioleta;
- g) Avaliar a liberação *in vitro* do fármaco e determinar a cinética de liberação do naproxeno pelos filmes;

4 METODOLOGIA

4.1 Material

Quitosana de baixo peso molecular e médio grau de desacetilação foi adquirida da Sigma Aldrich[®] (Saint Louis, Missouri, EUA, Lote #STBH2613), naproxeno grau de pureza 99,6%, foi adquirido da Galena[®] (Campinas, São Paulo, Brasil, Lote 1705017605) e o ácido acético glacial (Lote: 22263) e o etanol absoluto (Lote: 19030), ambos em grau reagente, foram adquiridos da Chemco[®] (Hortolândia, São Paulo, Brasil).

4.2 Métodos

4.2.1 *Preparação dos filmes de quitosana e quitosana-naproxeno*

Os filmes de quitosana (CHI Film) foram desenvolvidos a partir da dissolução do pó de quitosana em uma solução de ácido acético glacial P.A. (1% v/v), sob agitação magnética (Agitador SL-92, SOLAB[®], serial number 17-026, Piracicaba, São Paulo, Brasil), por um período de 24 h, para obtenção da solução de quitosana (CHI Solution) também a 1% (p/v). Em seguida, foram vertidos 5 mL da solução em placas de Petri com diâmetro de 5,5 cm e foi realizada a secagem utilizando estufa com circulação de ar (Estufa modelo TE 394/2 MP, serial number 14050514, TECNA[®]L, Piracicaba, São Paulo, Brasil) a 50 °C por 24 horas.

Para os filmes de quitosana-naproxeno (CN Film), 25 mg do fármaco foram solubilizados em 5 mL de etanol absoluto P.A. A solução etanólica resultante foi gotejada em 5 mL de CHI Solution preparada conforme evidenciando anteriormente. Em seguida, as soluções foram submetidas a secagem sob os mesmos parâmetros utilizados para os filmes de quitosana resultando em filmes com proporção fármaco-polímero de 1:2 (p/p).

4.2.2 *Caracterização físico-química*

4.2.2.1 *Microscopia óptica e análise microestrutural*

A microscopia óptica foi realizada em um microscópio óptico digital, modelo KH7700 (Hirox[®], Tóquio, Japão), equipado com lentes MX(G)-10C, em ampliação de 350 vezes, acoplado a uma estação de análise de imagens. Após a análise das imagens, as microestruturas Bi-(2D) e Tri-

(3D) dimensionais foram obtidas pelo microscópio digital a fim de calcular a rugosidade média (Ra) das amostras CHI Film e CN Film utilizando o software Gwyddion® (Version 2.20).

4.2.2.2 Grau de intumescimento

Para a análise do grau de intumescimento, as CHI Film e CN Film com tamanhos padronizados 30 mm x 30 mm, foram pesados e individualmente imersos em 20 mL de solução salina a 0,9% sob temperatura ambiente 23 °C. Os filmes foram retirados do meio aquoso e pesados nos intervalos de 1, 2, 5, 12 e 24 h após remoção do excesso de água na superfície. O percentual foi calculado de acordo com a Equação 6 (WANDERLEY *et al.*, 2020).

Equação 6 – Cálculo do grau de intumescimento

$$\text{Grau de intumescimento (\%)} = \frac{(P_f - P_i) \times 100}{P_i} \quad (6)$$

Onde P_i é o peso inicial do filme e P_f é o peso do filme a cada intervalo de tempo.

4.2.2.3 Calorimetria exploratória diferencial

As curvas de DSC das amostras foram obtidas no módulo calorimétrico DSC Q20 (TA®- Instruments, New Castle, Delaware, EUA) calibrado com Índio (In) e Zinco (Zn). Foram utilizadas amostras de naproxeno (NPX), mistura física de quitosana e naproxeno na proporção 1:1 (PM) e filme de quitosana-naproxeno (CN Film) com massa 2,00 mg ($\pm 0,05$) em cadinhos de alumínio hermeticamente fechados, analisadas na razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, com faixa de temperatura de 25 - 300 °C, sob fluxo de atmosfera de nitrogênio de 50 mL.min⁻¹.

4.2.2.4 Termogravimetria e sua derivada

As medições de análise termogravimétrica (TGA) e de sua derivada (DTG) foram realizadas utilizando módulo termogravimétrico SDT Q600 (TA® - Instruments, New Castle, Delaware, USA) calibrado com oxalato de cálcio padrão. Para as amostras (NPX, PM e CN Film) foram utilizados 5 mg ($\pm 0,05$ mg) em cadinhos de alumina e a análise foi feita em rampa de aquecimento com uma razão de 10°C.min⁻¹ de 30-900°C, sob fluxo de nitrogênio de 100 mL.min⁻¹. A variação percentual de peso em função da temperatura de aquecimento foi

registrada e os dados termoanalíticos foram analisados utilizando o programa *Universal Analysis 2000* (TA[®] - Instruments, New Castle, Delaware, USA).

4.2.2.5 Espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier

A espectroscopia foi realizada com o espectrômetro SpectrumTM 400 FT-IR/FT-NIR (*Perkin Elmer*[®], Boston, Massachusetts, USA) com varredura de 4000 a 600 cm^{-1} , utilizando resolução de 4 cm^{-1} e velocidade de varredura de 0,2 cm.s^{-1} para os insumos naproxeno (NPX) e quitosana (CHI), para a mistura física (PM) e para CHI Film e CN Film, utilizando o módulo ATR (Attenuated Total Reflectance).

4.2.3 Validação do método de quantificação do naproxeno

A validação de método para quantificação do fármaco em solução tampão fosfato 0,1M (pH 7,4) contendo polissorbato 80 a 2% (TFP 2%) utilizando espectrofotometria na região do UV-vis foi feita com base nas orientações de qualidade do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) na sua *guideline* Q2(R1) de validação de procedimentos analíticos, seguindo como base os critérios de validação de ensaios de dissolução: Seletividade, linearidade, precisão, exatidão e faixa de trabalho (ICH, 2005).

4.2.3.1 Seletividade

Para que o método seja considerado seletivo para o naproxeno foi realizada a comparação das bandas de absorção na região do UV de CHI Film, CN Film e NPX após misturados em solução tampão fosfato 0,1M (pH 7,4) contendo polissorbato 80 (TFP 2%). A presença de bandas semelhantes e em mesmo comprimento de onda nos espectros do naproxeno e de CN Film, além de ausência dessas bandas no espectro de CHI Film, indicam seletividade do método.

4.2.3.2 Linearidade

A avaliação da linearidade do método foi realizada pela utilização de soluções-teste diluídas de uma solução-estoque de naproxeno em TFP 2% e a determinação de suas concentrações. A linearidade foi determinada pelo uso de 5 concentrações (2, 3, 4, 5 e 6 µg/mL) submetidas a métodos estatísticos, como o cálculo da regressão linear pelo método dos mínimos quadrados, para avaliar o coeficiente de correlação, a inclinação da linha de regressão, a interceptação no eixo y e a soma residual de quadrados.

4.2.3.3 Precisão

Para avaliar a precisão por repetibilidade e precisão intermediária foram feitas sextuplicatas na concentração equivalente ao ponto médio da curva de calibração (4 µg/mL). Diferentemente do ensaio de repetibilidade, na análise de precisão intermediária foram realizadas as análises diferentes analistas e em diferentes dias, mas no mesmo laboratório. Os resultados de desvio padrão (D.P.) e desvio-padrão relativo (D.P.R.) foram avaliados. Os cálculos de desvio-padrão e desvio-padrão relativo apresentam-se respectivamente nas Equações 7 e 8.

Equação 7 – Equação do cálculo de desvio-padrão.

$$D. P. = \sqrt{\frac{\sum(X_i - X)^2}{n-1}} \quad (7)$$

Onde, D.P. é o desvio-padrão, X_i é o valor individual da amostra, X é a média de todos os valores e n é o número total de amostras testadas.

Equação 8 – Equação do cálculo de desvio-padrão relativo.

$$D. P. R. = \frac{D.P.}{X} \times 100 \quad (8)$$

Onde, D.P.R. é o desvio-padrão relativo, D.P. é o desvio-padrão da amostra e X é a média de todos os valores.

4.2.3.4 Exatidão

A exatidão do método foi determinada utilizando triplicatas de três concentrações homogeneamente escolhidas ao longo da faixa de linearidade já determinada (2, 4 e 6 µg/mL). A exatidão foi expressa pela porcentagem de recuperação, conforme a Equação 4, e pelo desvio-padrão relativo para cada concentração, como mostrado na Equação 9.

Equação 9 – Equação do cálculo de recuperação do método

$$R = \frac{C.E.}{C.T.} \times 100 \quad (9)$$

Onde, R é a porcentagem de metformina recuperada pelo método, C.E. é a concentração verificada no experimento e C.T. é a concentração teórica.

4.2.3.5 Limite de detecção e Limite de quantificação

O limite de detecção (LD) é a menor quantidade de analito em uma amostra que se pode detectar, mas não se pode quantificar. Já o limite de quantificação (LQ) é a menor quantidade de analito na amostra a qual pode ser determinada quantitativamente com exatidão e precisão adequadas (ICH, 2005).

Equação 10 - Cálculo do limite de detecção.

$$LD = \frac{3,3 \times \sigma}{S} \quad (10)$$

Equação 11 - Cálculo do limite de quantificação.

$$LQ = \frac{10 \times \sigma}{S} \quad (11)$$

Onde, σ é o desvio-padrão da resposta do branco e S é a inclinação da curva de calibração

4.2.3.6 Robustez

Para robustez foram realizadas triplicatas do ponto médio (4 µg/mL) efetuando-se mudanças no pH do solvente (pH 6,5 e 7,0) e no tipo de solvente (solução hidroetanólica a 50%

e tampão fosfato a 0,2M pH 7,4 contendo polissorbato 80 a 2%), determinando-se média, desvio padrão e coeficiente de variação.

4.2.4 Estudo de liberação *in vitro* e da sua cinética

O estudo de liberação *in vitro* utilizou seis células de difusão vertical tipo Franz com área difusional de 0,7539 cm² e com câmaras receptoras de 6 mL. As câmaras receptoras foram preenchidas com solução receptora constituída de tampão fosfato de sódio (0,1 mol.L⁻¹) de pH 7,4 acrescida de polissorbato 80 a 2% (v/v), a fim de garantir as condições *sink*. O compartimento foi mantido sob agitação magnética a 37 °C (± 0,5), para simular as condições *in vivo*, por um banho termostatizado durante 24 h. Os filmes foram postos entre o compartimento doador e receptor sob membranas de acetato de celulose (0,45 µm, Millipore, Brasil), que se mantiveram em contato com a solução receptora. Antes do início do experimento, os CN Film e a membrana de acetato de celulose foram umedecidas com a solução receptora. Alíquotas de 1 mL dessa solução foram coletadas nos tempos pré-determinados de 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 e 24 h. Para manter as condições *sink*, esse volume foi repostado com solução receptora fresca, evitando a formação de ar sob a membrana. Foi calculada a quantidade acumulada de naproxeno liberado em razão da área de superfície exposta (µg.cm⁻²) e a quantidade percentual acumulada e ambas foram plotadas em função do tempo e os resultados foram expressos como média da sextuplicata ± desvio-padrão (CAVALCANTI et al., 2016). A porcentagem de liberação do fármaco foi determinada pela Equação 12.

Equação 12 – Cálculo da porcentagem de fármaco liberado.

$$\text{Porcentagem de fármaco liberado (\%)} = \frac{M(t)}{M(\infty)} \times 100 \quad (12)$$

Onde M_t representa a quantidade de NPX liberado no tempo (t) e M_∞ representa a quantidade inicial de NPX no filme.

Para a avaliação da cinética de liberação do naproxeno, os resultados foram aplicados aos seguintes modelos cinéticos: ordem zero (Equação 13), primeira ordem (Equação 14), Higuchi (Equação 15), Hixson-Crowell (Equação 16) e Korsmeyer-Peppas (Equação 17). A cinética de liberação foi analisada plotando as médias dos resultados de liberação em função do tempo, os quais foram ajustados aos diferentes modelos matemáticos, utilizando o software Origin[®] 8.0 (OriginLab Corp., Northampton, Massachusetts, EUA). A partir dos gráficos de

cada modelo cinético, realizou-se a análise da regressão linear, determinando-se o coeficiente de correlação para cada modelo supracitado e aquele com maior valor desse coeficiente foi considerado o modelo mais adequado para descrever a cinética liberação ocorrida.

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_0 t \quad (13)$$

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = e^{-k_1 t} \quad (14)$$

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_H t^{1/2} \quad (15)$$

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = [1 - (1 - k_{HC} t)^3] \quad (16)$$

$$\frac{M(t)}{M(\infty)} = k_{KP} t^n \quad (17)$$

Onde $M(t)$ representa a quantidade de fármaco liberada a um tempo (t) e $M(\infty)$ representa a quantidade total de fármaco. k_0 , k_1 , k_H , k_{HC} e k_{KP} representam, respectivamente, as constantes dos modelos de ordem zero, primeira ordem, Higuchi, Hixson-Crowell e Korsmeyer-Peppas e n é o expoente de liberação.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Microscopia óptica e análise microestrutural

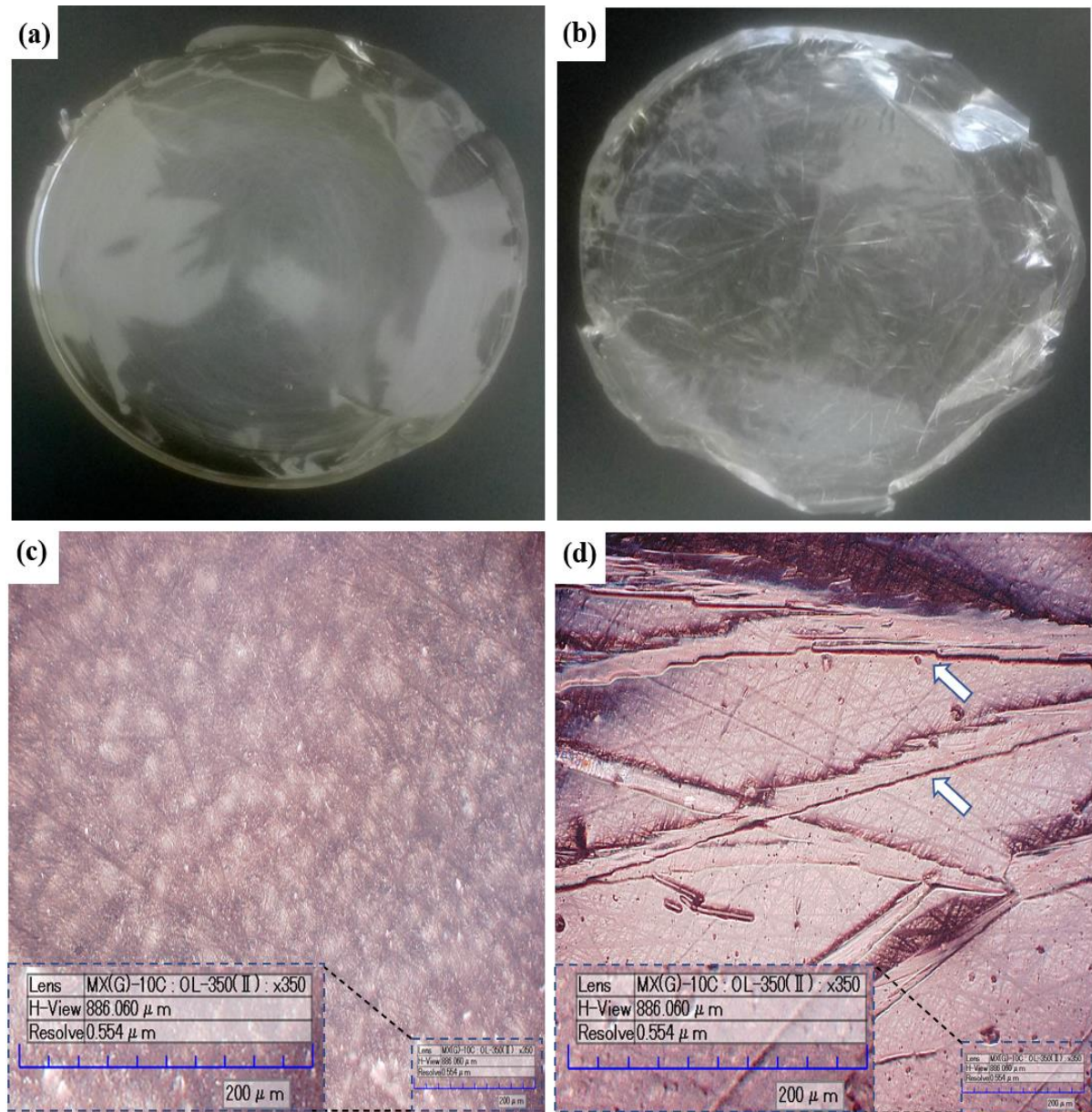
A avaliação microscópica, topográfica e da rugosidade superficial são essenciais para a caracterização da superfície do biomaterial e para entender a biocompatibilidade e as interações no contato com os tecidos. (PODANY; STARY; TOMICEK, 2021; SPERA; TAKETA; BEPPU, 2017).

Os CHI Film obtidos se apresentaram, macroscopicamente e microscopicamente, homogêneos e sem presença de cristais visíveis à ampliação a que foram submetidos (Figuras 8a e 8c). Essa análise nos CN Film identificou a presença de várias estruturas cristalinas não uniformes em formato filamentar dispersas ao longo do filme (Figuras 8b e 8d). Considerando a presença das estruturas cristalinas apenas nos filmes contendo o fármaco, o produto obtido parece se caracterizar microscopicamente pela dispersão do naproxeno pelo filme e não pela amorfização completa e pela incorporação total desse fármaco na rede polimérica. Estruturas cristalinas semelhantes foram identificadas por outros estudos nas associações de naproxeno com outros polímeros, o que indicou a dispersão do naproxeno em outros carreadores poliméricos (BHISE et al., 2008; GUPTA et al., 2019). O efeito da adição de polímeros, como polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulose, em soluções de naproxeno provoca nucleação de cristais de menores do fármaco devido a interações intermoleculares polímero-fármaco na superfície do cristal, contudo sem formar polimorfos (POORNACHARY et al., 2017; ZERROUK et al., 2004). São necessários estudos para avaliar o efeito da quitosana no crescimento e cinética de nucleação dos cristais de naproxeno.

O efeito da adição do naproxeno na topografia e superfície dos filmes também foi avaliado. As imagens 3D (9a e 9b) demonstraram a ocorrência de diferenças microestruturais dos filmes, de modo que filmes com naproxeno (CN Film) apresentam rugosidade média (R_a) de $31,31 \mu\text{m}$ ($\pm 7,491$), enquanto que na ausência do fármaco (CHI Film) o resultado foi de $18,23 \mu\text{m}$ ($\pm 6,835$). A adição do fármaco no preparo do filme resultou em aumento da irregularidade superficial do produto. Resultados semelhantes foram encontrados por Wanderley et al., 2020. Valores mais elevados de rugosidade superficial parecem estar associados biomateriais com maior adesividade (LIBER-KNEĆ; ŁAGAN, 2021) devido à maior área de superfície de contato (KANNIAH; GRULKE; DRUFFEL, 2013). Dados correlacionando rugosidade superficial e molhabilidade por ângulo de contato mostram que superfícies mais rugosas, resultam em maiores ângulos de contato com a água e,

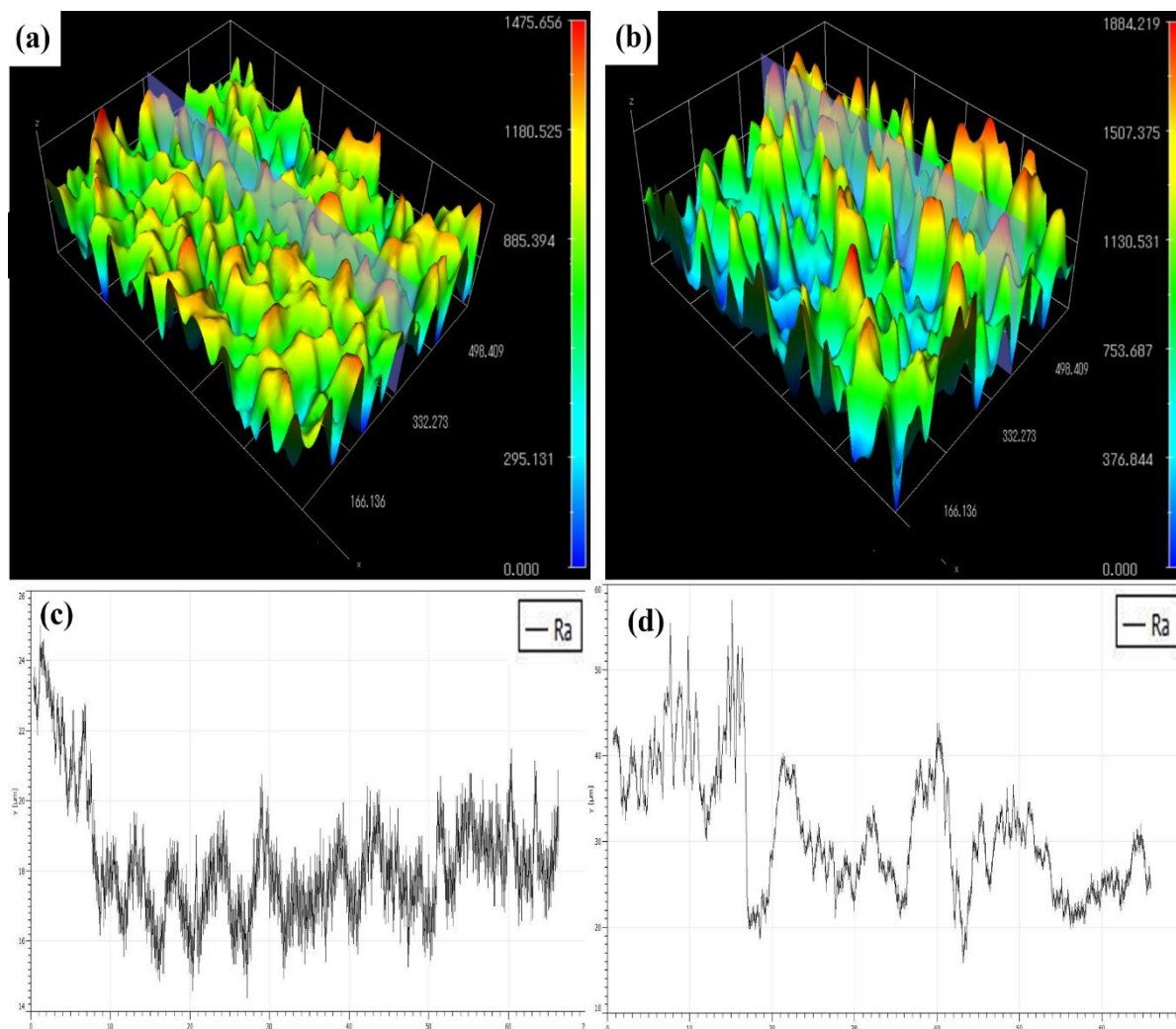
consequentemente, em maior hidrofobicidade (DOBOS et al., 2021; KUMAR; HIREMATH, 2019; YE et al., 2019).

Figura 8 – Fotografias do CHI Film (a) e de CN Film (b) e fotomicrografias de CHI Film (c) e de CN Film (d) com setas apontando para as estruturas cristalinas.



Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 9 – Topografia 3D de CHI Film (a) e de CN Film (b) com a superfície destacada em azul utilizada para obtenção dos gráficos de rugosidade superficial (μm).

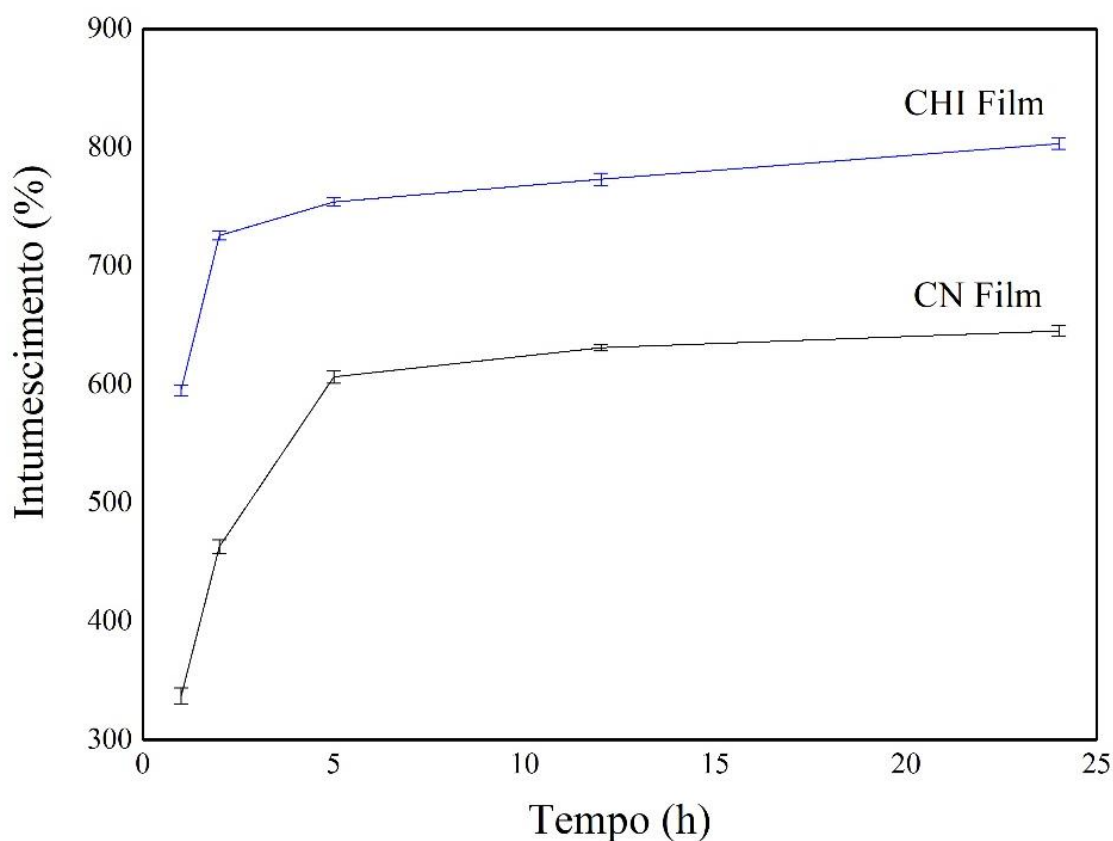


5.2 Grau de intumescimento

O grau de intumescimento dos filmes foi avaliado gravimetricamente, Figura 10, e foi verificado que para ambos os filmes há aumento do intumescimento ao longo do tempo de até 24 h, chegando a um aumento da massa do filme de 645,3% ($\pm 4,55$) para CN Film e de 803,30% ($\pm 4,94$) para CHI Film. O grau de intumescimento foi maior na ausência do fármaco, o que possivelmente ocorreu pelo caráter hidrofóbico do NPX. Esse resultado corrobora com os resultados de rugosidade superficial que sugeriram que, devido à maior rugosidade do CN Film, seria possível a maior hidrofobicidade desse filme em relação a CHI Film. De fato, o estudo de

intumescimento aponta que CN Film tem menor capacidade de interação com a água do que CHI Film. Esses dados corroboram com a hipótese de correlação entre rugosidade e a hidrofobia do biomaterial. Ao fim de 24 h, ambos os filmes (CHI Film e CN Film) chegaram próximo à saturação do intumescimento, visto que o incremento de massa a partir de 5 h de repouso na solução foi reduzido. Os filmes de quitosana são altamente hidrofílicos e soluções aquosas podem ser facilmente absorvidas por eles (LI et al., 2020). Apesar da redução da absorção de água em CN Film, esses filmes mantiveram considerável aumento do grau de intumescimento. O intumescimento apresentado por esses filmes pode ser um dos mecanismos que contribuem para a cinética de liberação do NPX.

Figura 10 – Grau de intumescimento de CHI Film e CN Film por 24 horas.



Fonte: Dados da pesquisa.

5.3 Comportamento térmico

Os resultados do estudo calorimétrico e termogravimétrico por, respectivamente, DSC e TG/DTG estão resumidos na Tabela 4 e na Figura 11.

Tabela 4 – Resultados do comportamento calorimétrico e termogravimétrico das amostras.

Amostra	DSC			TG		
	Evento	Temperatura no ponto máximo em °C	Variação de entalpia (ΔH) em J.g ⁻¹	Evento	Faixa de temperatura (ΔT) em °C	Perda de massa (Δm) em %
NPX	Único	156,88	146,5	Único	ΔT_1 : 181,02–302,32	93,59
	Primeiro	61,67	82,31	Primeiro	ΔT_1 : 34–119,33	5,67
PM	Segundo	157,41	54,61	Segundo	ΔT_2 : 187,72–290,80	72,47
	Primeiro	70,11	134,5	Primeiro	ΔT_1 : 51,21–113,97	18,24
CN Film	Segundo	154,87	3,97	Segundo	ΔT_2 : 158,27–211,13	5,81
	Terceiro	261	185,5	Terceiro	ΔT_3 : 245,21–402,02	53,30

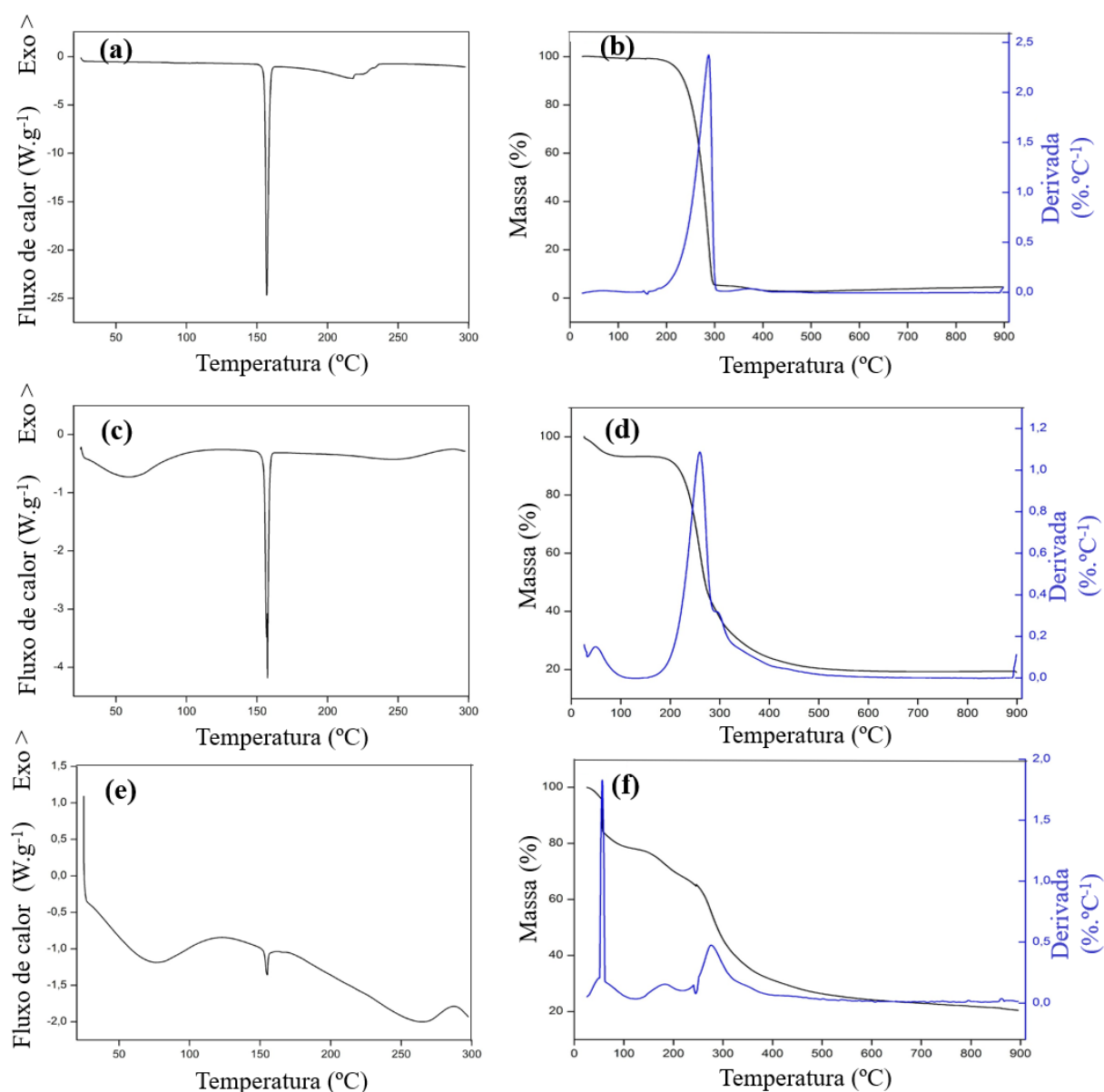
Fonte: Dados da pesquisa.

O primeiro evento calorimétrico tanto da mistura física (61,67 °C) quanto de CN Film (70,11 °C) ocorrem dentro das faixas de temperatura de perda de massa na análise termogravimétrica (ΔT_1 da mistura física: 34 °C – 119,33 °C; ΔT_1 de CN Film: 51,21 °C – 113,97 °C), o que indica que esses primeiros eventos endotérmicos no DSC são relativos à volatilização de ácido acético residual e água (WANDERLEY et al., 2019).

O segundo evento calorimétrico da mistura física (157,41 °C) e de CN Film (154,87 °C), assim como o evento único do NPX (156,88 °C) ocorreram todos a temperaturas semelhantes e fora das faixas de temperatura de decomposição de amostra nos eventos termogravimétricos (ΔT_1 para NPX e ΔT_2 para PM e CN Film). Ou seja, esses eventos endotérmicos ocorreram sem perda de massa, o que caracteriza transição de fase e concorda com a faixa de fusão do naproxeno, de 154 a 158 °C (CORTI et al., 2008; MURA et al., 2003; SHOAIIB et al., 2018; SONG; SOHN, 2011). Com isso, é possível inferir que devido à PM e CN Film manterem os eventos de transição cristalina do NPX com mesmo perfil, não há evidências de incompatibilidade física entre os insumos em estudo. Além disso, devido à manutenção de um evento de transição cristalina na temperatura de fusão do fármaco na curva de DSC de CN Film, pode-se sugerir que as estruturas cristalinas visualizadas por microscopia óptica em CN Film são, de fato, de cristais de fármaco dispersos no filme.

Por fim, o terceiro evento endotérmico de CN Film (261 °C) também ocorre dentro da faixa de degradação térmica observada nas curvas de TG/DTG do filme (ΔT_3 de CN Film: 245,21 °C – 402,02 °C), o que indica que esse evento calorimétrico se deve à decomposição térmica da amostra.

Figura 11 - Curvas de DSC de NPX (a), PM (c) e CN Film (e) e curvas de TG/DTG de NPX (b), PM (d) e CN Film (f).



Fonte: Dados da pesquisa.

Com relação às análises termogravimétricas, a curva TG/DTG do NPX (Figura 11b) evidenciou estabilidade térmica do fármaco até 181,02 °C, temperatura que foi sucedida por

intensa perda de massa ($\Delta m = 93,59\%$) até $302,32\text{ }^{\circ}\text{C}$, relativa a degradação térmica da amostra. A mistura física (Figura 11d) apresentou um comportamento térmico semelhante com perda considerável de massa ($\Delta m = 72,47\%$) entre $187,72$ e $290,80\text{ }^{\circ}\text{C}$, provavelmente pelo mesmo motivo. Essa semelhança da faixa de temperatura do evento de degradação do NPX e da mistura física indica manutenção da estabilidade térmica dos insumos e, junto ao DSC, a análise termogravimétrica corrobora com a sugestão de ausência de incompatibilidade física desses.

A degradação termogravimétrica de CN Film (Figura 11f) apresenta um perfil de degradação semelhante ao dos filmes de quitosana sob análise termogravimétrica já publicadas (WANDERLEY et al., 2019), de modo que se pode indicar um predomínio do perfil de degradação do polímero no filme com o fármaco.

5.4 Análise espectroscópica no infravermelho

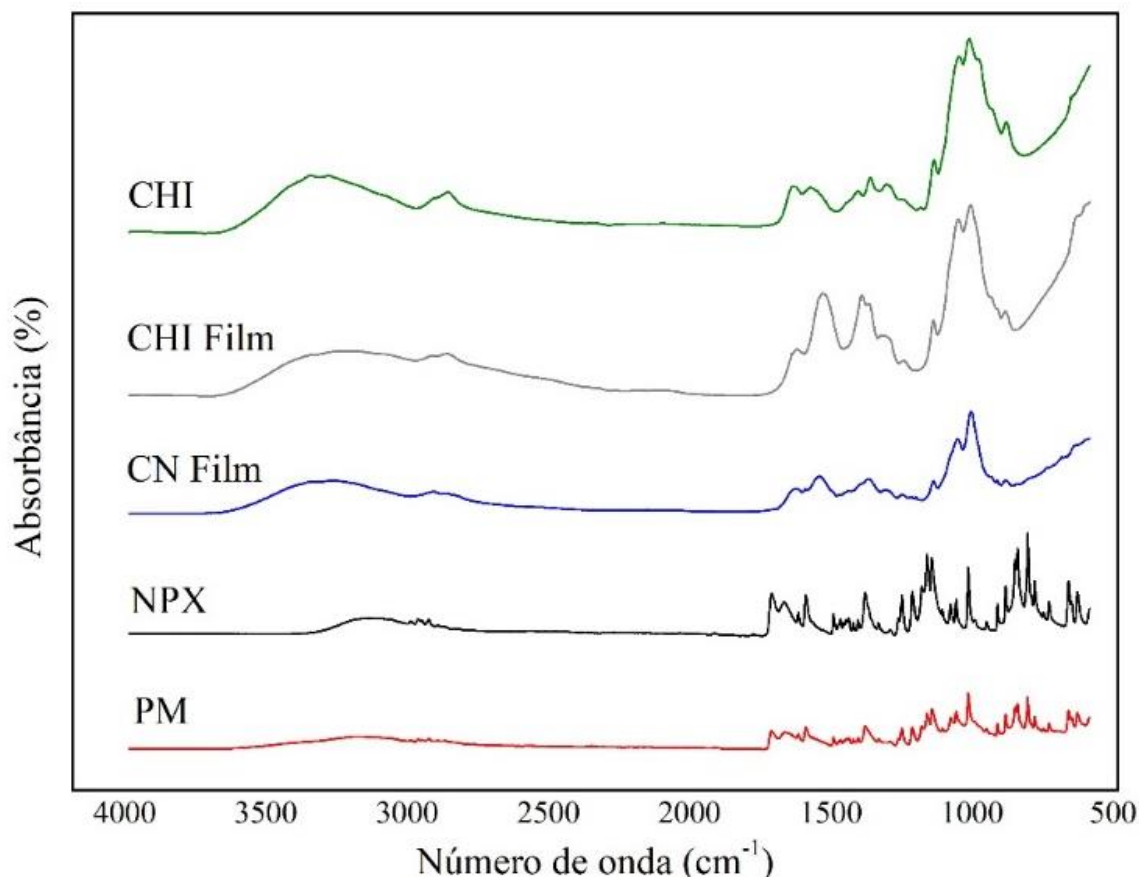
A espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada para avaliação de compatibilidade química e de evidências de interações entre o fármaco e o polímero. A Tabela 5 apresenta os comprimentos de onda máximos das bandas de absorção de estiramento axial (Est.) e deformação angular (Def.) do naproxeno (NPX), quitosana (CHI), da mistura física (PM), do filme de quitosana (CHI Film) e do filme de quitosana-naproxeno (CN Film).

Tabela 5 – Principais bandas de FTIR de observadas nos espectros de FTIR das amostras.

Amostras	Número de onda (cm^{-1})						
	O-H (Est.)	C-H (Est.)	C=O (Est.)	N-H (Def.)	C-O-H (Est.)	C-O-C (Est.)	Aromático (Def.)
CHI	3323	2879	1650	1542	1062	1020	-
CHI Film	3272	2863	1636	1541	1070	1018	-
CN Film	3237	2939	1641	1545	1064	1020	-
NPX	3153	2939	1725	-	1264	1019	818
PM	3150	2935	1724	-	1271	1023	749

Fonte: Dados da pesquisa.

Figura 12 – Espectros de FTIR de CHI, CHI Film, CN Film, NPX e PM



Fonte: Dados da pesquisa.

Na Figura 12 é possível observar que nas três amostras foram verificadas bandas sugestivas de estiramento axial de N-H e O-H, as quais estão sobrepostas nas regiões entre 3323 cm^{-1} e 3237 cm^{-1} . Já a mistura física possui um perfil espectral semelhante ao fármaco, onde ambos apresentaram esses estiramentos em menores números de onda, entre 3153 cm^{-1} e 3150 cm^{-1} , devido à ausência de bandas de estiramento axial N-H no fármaco, como mostra estrutura molecular do naproxeno na Figura 3, as quais se apresentam em números de onda acima de 3200 cm^{-1} . Todas as amostras apresentaram bandas nas regiões entre 2863 cm^{-1} e 2939 cm^{-1} , e nas regiões de 1636 cm^{-1} a 1725 cm^{-1} relacionadas, respectivamente, ao estiramento C-H simétrico e assimétrico de metilas e metilenos e ao estiramento axial de carbonilas. Entretanto, nas amostras CN Film, CHI Film e CHI as vibrações ocorreram em menor faixa de número de onda, pois possuem carbonilas de amida I na quitosana entre 1636 cm^{-1} e 1650 cm^{-1} . Já a mistura física e NPX apresentam essas bandas em números de onda mais altos, 1724 cm^{-1} e 1725 cm^{-1} , respectivamente, pois os valores são relativos a carbonilas de ácido carboxílico, ausentes no polímero e presentes no fármaco, como pode ser visto na Figura 3 e na Figura 5.

São verificados também bandas referentes à deformação angular simétrica de NH_2 entre 1542 cm^{-1} e 1545 cm^{-1} , presentes apenas nas amostras CN Film, CHI Film e CHI. Essas amostras apresentaram bandas de estiramento axial de ligações C-O de álcoois nas regiões de 1062 cm^{-1} a 1070 cm^{-1} , já a mistura física e NPX apresentaram bandas de estiramento axial de ligações C-O carboxílicas, nas regiões de 1264 cm^{-1} a 1271 cm^{-1} . Além disso, todas as amostras apresentaram bandas nas regiões 1019 cm^{-1} a 1023 cm^{-1} características de estiramento axial de C-O-C de éter. Outra diferença evidenciada entre as amostras é relativa às deformações angulares de aromáticos, com número de onda em 749 cm^{-1} e 818 cm^{-1} , apenas presentes nos espectros do fármaco e da mistura física, já que a CHI não possui anéis aromáticos como é possível observar em sua estrutura química na Figura 3.

Sendo assim, pode-se verificar que a CN Film apresentou o mesmo perfil espectral de CHI sem haver modificação nas bandas presentes no polímero. Portanto, não houve interações químicas entre o fármaco e o polímero, nem incompatibilidade química entre eles (CHADHA; BHANDARI, 2014; SHOAIB et al., 2018). Por sua vez, a mistura física apresenta o mesmo perfil do fármaco (MURA et al., 2003).

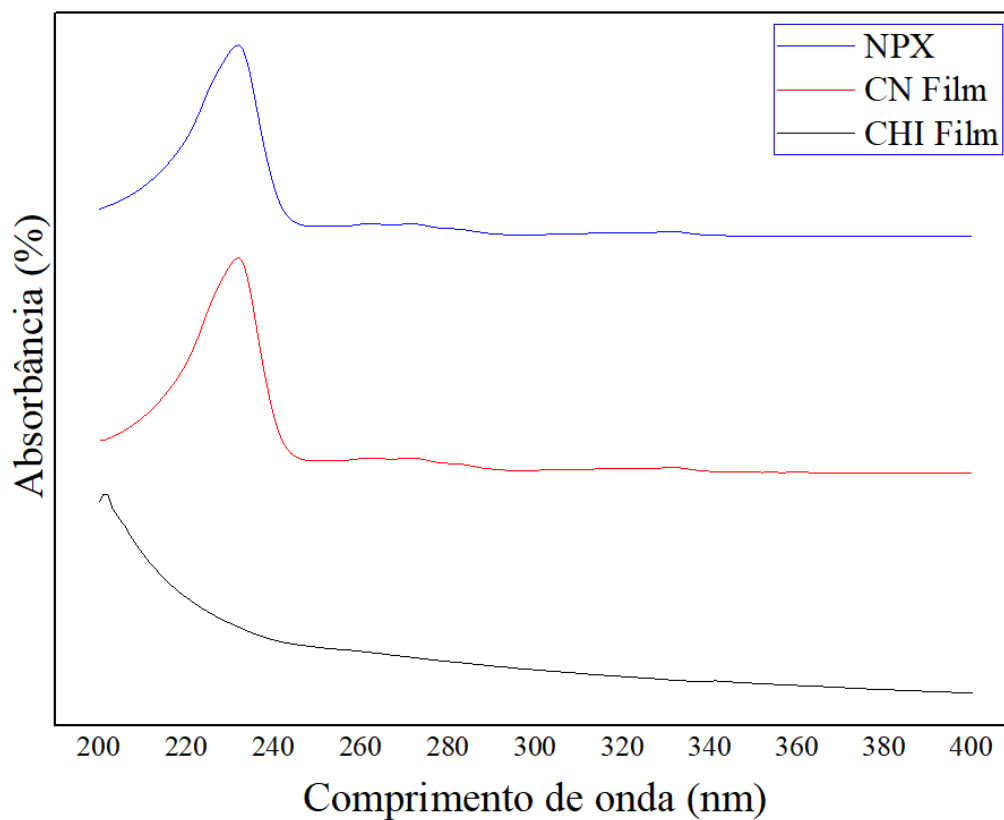
5.5 Validação de método de quantificação do naproxeno

5.5.1 Seletividade

Amostras de NPX, CHI Film e CN Film ficaram em agitação por 5 minutos em tampão fosfato $0,1\text{ mol.L}^{-1}$ pH 7,4 com polissorbato 80 a 2% (v/v) e o sobrenadante foi submetido a varredura de 190 a 400 nm. As bandas de absorção dos espectros na região do ultravioleta foram comparadas, como mostra a Figura 13.

O espectro de NPX e de CN Film apresentam em comum a banda intensa de absorção em 231,5 nm, a qual não está presente no espectro de CHI Film, o que indica que o método é seletivo para para o naproxeno.

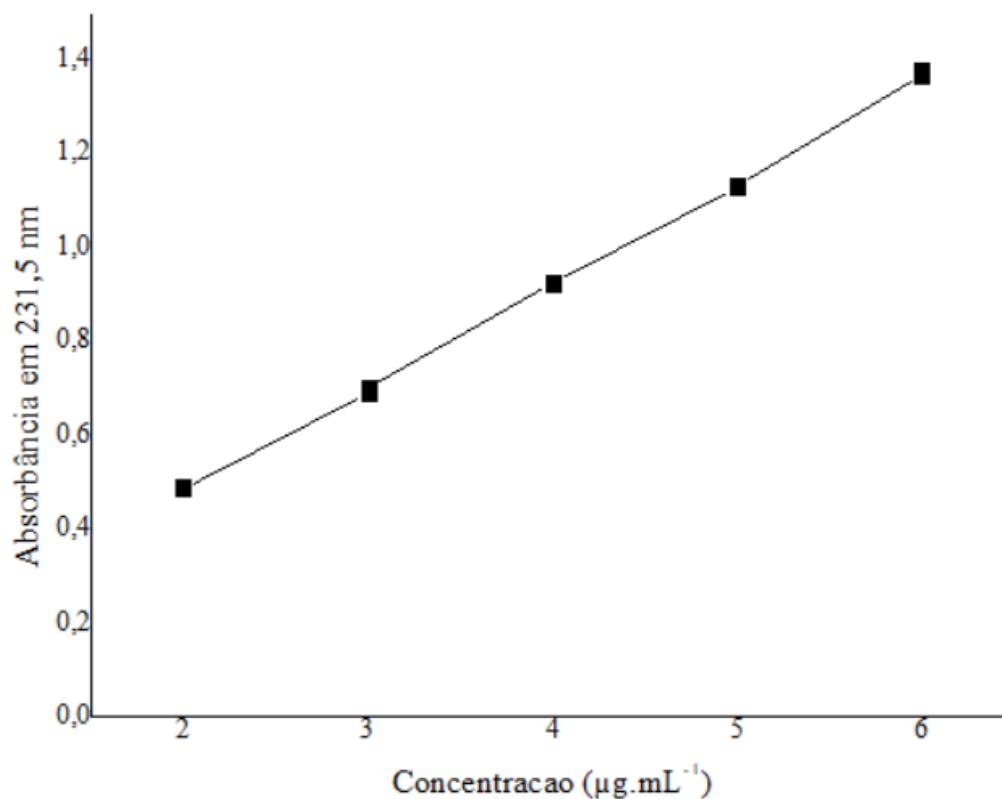
Figura 13 – Espectros de absorbância de NPX, CN Film e CHI Film em tampão fosfato pH 7,4 com tensoativo na região do UV.



Fonte: Dados da pesquisa.

5.5.2 Linearidade

O método apresentou linearidade de 2 a 6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Figura 14) com uma equação da reta $Y = 0,22 X + 0,0437$, cujos coeficientes de correlação e de determinação e outros parâmetros estatísticos da curva de calibração estão apresentados na Tabela 6.

Figura 14 – Curva de calibração do naproxeno.

Fonte: Dados da pesquisa.

Tabela 6 – Parâmetros estatísticos da curva de calibração.

Parâmetro	Resultado
Inclinação da reta (Coeficiente angular)	0,22
Interceptação no eixo Y (Coeficiente linear)	0,0437
R múltiplo (Coeficiente de correlação)	0,9996
R-Quadrado (Coeficiente de determinação)	0,9992
Soma quadrática residual (SQR)	0,0011

Fonte: Dados da pesquisa.

5.5.3 Limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LQ)

Os limites de detecção e de quantificação obtidos foram de 0,0083 µg.mL⁻¹ e 0,0251 µg.mL⁻¹, respectivamente.

5.5.4 Exatidão

Os valores de absorvância encontrados nos níveis baixo ($2 \mu\text{g.mL}^{-1}$), médio ($4 \mu\text{g.mL}^{-1}$) e alto ($6 \mu\text{g.mL}^{-1}$) tiveram coeficiente de variação (C.V.) menor que 5%, conforme mostra a Tabela 7 o que é considerado aceitável e confirma a exatidão do método.

Tabela 7 – Resultado analítico e estatístico do teste de exatidão.

Concentração em $\mu\text{g.mL}^{-1}$	Média das replicatas	Desvio-padrão	Coeficiente de variação em %	Recuperação em %
2	0,4966	0,0064	1,2802	102,92
4	0,9305	0,0048	0,5194	100,78
6	1,3716	0,0058	0,4203	100,60

Fonte: Dados da pesquisa.

5.5.5 Precisão

A precisão do método foi verificada variando-se os dias e os analistas, conforme mostra a Tabela 8.

Tabela 8 – Resultados estatísticos do teste de precisão.

Dia 1	Média	Desvio-padrão	Coeficiente de variação em %
Analista 1	0,9348	0,0142	1,5164
Analista 2	0,9322	0,0093	1,0002
Dia 2	Média	Desvio-padrão	Coeficiente de variação em %
Analista 1	0,9352	0,0146	1,5581
Analista 2	0,9297	0,0067	0,7166

Fonte: Dados da pesquisa.

Como o coeficiente de variação foi menor que 5%, o método foi considerado preciso pelos parâmetros da repetibilidade e precisão intermediária.

5.5.6 Robustez

As variações aplicadas ao método para avaliar a robustez (pH do meio e solvente utilizado) não acarretaram variação de precisão e exatidão acima do limite de 5%, como mostra a Tabela 9, o que evidenciou a robustez do método utilizado.

Tabela 9 – Resultados analíticos e estatísticos do teste de robustez.

	Modificação	Média	D.P.	C.V. em %	Concentração real	Exatidão
Solvente	Tampão fosfato	0,9284	0,0026	0,2831	4,0214	100,53
	Solução hidroetanólica a 50%	0,9433	0,0067	0,7115	4,0892	102,23
pH	6,5	0,9191	0,0082	0,8945	3,9789	99,47
	7,4	0,9302	0,0021	0,2240	0,8865	100,74

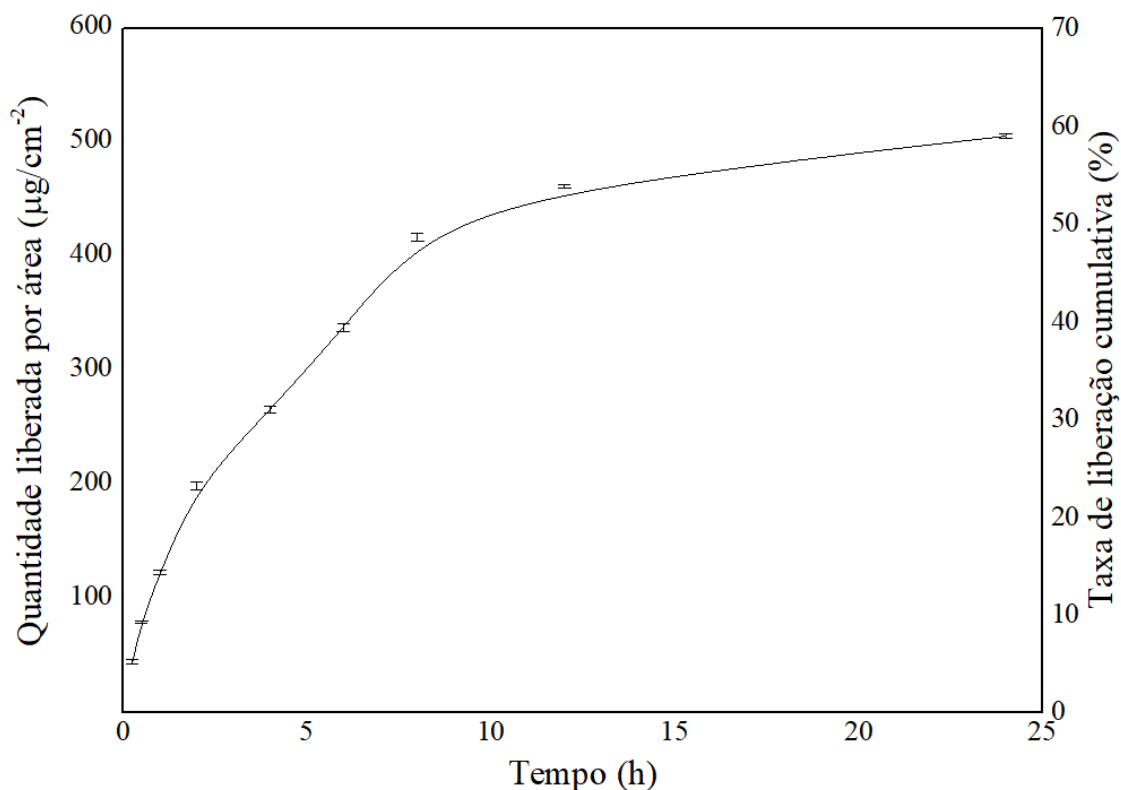
Fonte: Dados da pesquisa.

Com isso, o método se demonstrou seletivo, linear, exato, preciso e robusto, e, portanto, é um método validado para utilização nos ensaios de liberação *in vitro*.

5.6 Ensaio de liberação *in vitro* e de sua cinética

O perfil de liberação do NPX pelos filmes de quitosana-naproxeno está apresentando na Figura 15.

Figura. 15 – Quantidade de naproxeno liberado ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) e sua taxa de liberação cumulativa (%) durante 24 horas.

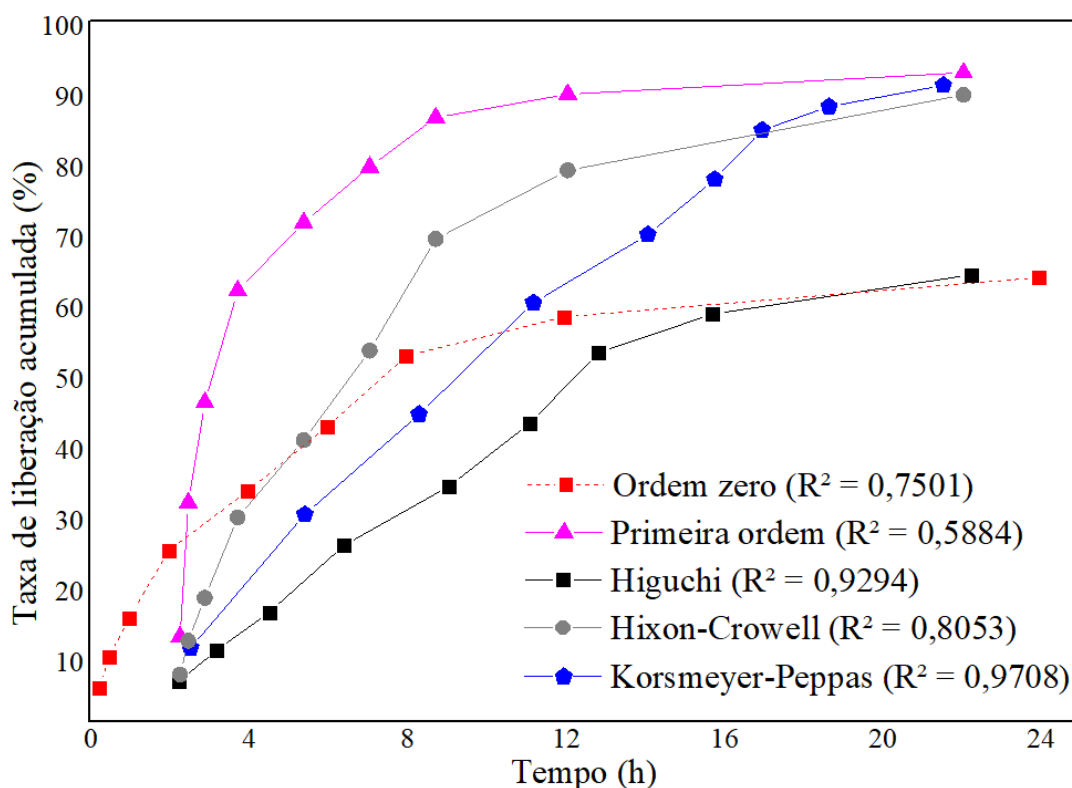


Fonte: Dados da pesquisa.

As amostras de CN Film, após 24 h, liberaram $505,8125 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ ($\pm 1,812$), o que corresponde a 63,77% do conteúdo do fármaco contido na secção de filme utilizada para liberação em células de difusão vertical de Franz. Como mostra a Figura 14, 50% da quantidade total de fármaco nos filmes foram liberados em até 6 h de estudo, indicando uma liberação modificada do naproxeno.

A partir do resultado do perfil de liberação de NPX das CN Film, foram utilizados os modelos de ordem zero, primeira ordem, de Higuchi, de Hixson-Crowell e de Korsmeyer-Peppas para análise da cinética de liberação *in vitro* e os resultados estão apresentados na Figura 16.

Figura 16 – Liberação do naproxeno por diferentes modelos cinéticos



Fonte: Dados da pesquisa.

Os valores dos coeficientes de correlação demonstraram um melhor ajuste ao modelo cinético de Korsmeyer-Peppas. O modelo de Korsmeyer-Peppas considera que como mecanismo de liberação do fármaco tem-se, além de sua difusão, o relaxamento das cadeias poliméricas (HEREDIA et al., 2022). O intumescimento e o conseqüente relaxamento das cadeias da matriz na dissolução têm papel importante, aumentando o caminho a ser percorrido pelo fármaco até ser liberado, prologando essa liberação. A quitosana, conforme apresentado em ensaio próprio, demonstrou alta capacidade intumescer e multiplicar seu o peso e o volume, o que justifica a influência desse fenômeno na liberação do NPX.

Para o modelo de Korsmeyer-Peppas, o valor do expoente “n” determina o mecanismo do transporte do fármaco para fora da matriz, de modo que valores de “n” menores que 0,45 indicam liberação por difusão Fickiana e valores entre 0,45 e 0,89 sugerem liberação por transporte anômalo, envolvendo intumescimento da matriz e difusão do fármaco (OSHIRO et al., 2021). O transporte anômalo é uma conjunção de dois ou mais fatores que influenciam no mecanismo de liberação, tais como a difusão, intumescimento ou desintegração das cadeias da matriz, resultando em liberação modificada (SILVA et al., 2020). O valor “n” para a liberação

do fármaco do CN Film foi de 0,5471, o que indica que houve um transporte anômalo devido à combinação de mecanismos de liberação do NPX, refletindo a influência da erosão, difusão, intumescimento, e do relaxamento das cadeias poliméricas no movimento das moléculas do naproxeno pela matriz e resultando na liberação modificada que foi observada na Figura 15. O ajuste da cinética de liberação do modelo de Korsmeyer-Peppas com filmes de quitosana têm sido bastante reportados pela literatura (ALTUNKAYNAK; OKUR; SARACOGLU, 2022; HIGUITA-CASTRO et al., 2021; YEAMSUKSAWAT; LIANG, 2019; ZARANDONA et al., 2021). Além disso, sistemas baseados em quitosana frequentemente demonstram mecanismos de liberação anômala (CHEN, G. et al., 2018; JHAVERI et al., 2021; ROCHA NETO et al., 2021; TIAN et al., 2022).

6 CONCLUSÃO

- A obtenção dos filmes de quitosana com e sem naproxeno se mostrou eficaz utilizando o método solvent casting.
- Os filmes de quitosana contendo naproxeno desenvolvidos pelo método solvent casting se caracterizaram microscopicamente pela dispersão de cristais do fármaco na estrutura do filme.
- Os filmes com o fármaco apresentaram maior rugosidade superficial e menor capacidade de intumescimento que os filmes sem o fármaco, o que concorda com os dados da literatura que relacionam o aumento da rugosidade com maior hidrofobicidade do sistema.
- A análise calorimétrica evidenciou eventos de transição cristalina do fármaco em CN Film, confirmando a ocorrência de cristais de naproxeno dispersos no filme e junto com a análise termogravimétrica demonstrou que filmes com e sem NPX apresentam a mesma estabilidade térmica.
- Em conjunto os dados de TG/DTG, DSC e FTIR sugeriram a ausência de incompatibilidade física e química entre fármaco e polímero.
- Um método espectrofotométrico na região do UV foi desenvolvido e validado para quantificação de NPX em uma solução tampão fosfato pH 7,4 com polissorbato 80 na posterior liberação *in vitro* em células de Franz.
- CN Film foi capaz de liberar o NPX *in vitro* mantendo a liberação durante 24h e análise da cinética de liberação demonstrou que a capacidade de intumescimento de CN Film teve influência no mecanismo dessa liberação, que se demonstrou do tipo anômalo.
- São necessárias posteriores análises de citotoxicidade e testes de atividade *in vivo*.

REFERÊNCIAS

ABD EL-HACK, M. E. et al. Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 164, p. 2726–2744, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.153>. Acesso em: 18 abr. 2022.

ABDELLATIF, K. R.A. et al. Design, synthesis of new anti-inflammatory agents with a pyrazole core: COX-1/COX-2 inhibition assays, anti-inflammatory, ulcerogenic, histopathological, molecular Modeling, and ADME studies. **Journal of Molecular Structure**, v. 1240, p. 130554, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130554>. Acesso em: 29 mar. 2022.

ABDULKHALEQ, L. A. et al. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Veterinary World**, v. 11, n. 5, p. 627–635, 2018.

ABILOVA, G. K. et al. Chitosan/poly(2-ethyl-2-oxazoline) films with ciprofloxacin for application in vaginal drug delivery. **Materials**, v. 13, n. 7, 2020.

AHMAD, H. et al. Evaluation of sustained-release in-situ injectable gels, containing naproxen sodium, using in vitro, in silico and in vivo analysis. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 616, n. January, p. 121512, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121512>.

ALI, H. S.M.; HANAFY, A. F. Glibenclamide Nanocrystals in a Biodegradable Chitosan Patch for Transdermal Delivery: Engineering, Formulation, and Evaluation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, n. 1, p. 402–410, 2017.

ALTUNKAYNAK, F.; OKUR, M.; SARACOGLU, N. Controlled release of paroxetine from chitosan/montmorillonite composite films. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, p. 103099, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103099>.

ANGIOLILLO, D. J; WEISMAN, S. M. Clinical Pharmacology and Cardiovascular Safety of Naproxen. **American Journal of Cardiovascular Drugs**, v. 17, 2016.

ANIRUDHAN, T. S.; NAIR, S. S.; NAIR, A. S. Fabrication of a bioadhesive transdermal device from chitosan and hyaluronic acid for the controlled release of lidocaine. **Carbohydrate Polymers**, v. 152, p. 687–698, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.06.101>. Acesso em: 19 abr. 2022.

ANJUM, F. et al. Exploration of Nanoethosomal Transgel of Naproxen Sodium for the Treatment of Arthritis. **Current Drug Delivery**, v. 17, n. 10, p. 885–897, 2020.

ARNAL, M. J. D.; HIJOS-MALLADA, G.; LANAS, A. Gastrointestinal and cardiovascular adverse events associated with NSAIDs. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 21, n. 3, p. 373–384, 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2021.1965988>. Acesso em: 12 abr. 2022.

AUNDHIA, C. et al. Formulation and Evaluation of Microemulsion Loaded Gel of Naproxen for Topical Delivery. **International Journal of Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 2, p. 1924–1932, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.31838/ijpr/2019.11.02.222>. Acesso em: 9 abr. 2022.

BADRAN, M. M. et al. Transdermal Glipizide Delivery System Based on Chitosan-Coated Deformable Liposomes : Development , Ex Vivo , and In Vivo Studies. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 826, p. 1–20, 2022.

BEKTAS, N. et al. Evaluation of wound healing effect of chitosan-based gel formulation containing vitexin. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 1, p. 87–94, 2020.

BHISE, K. S. et al. Effect of drying methods on swelling, erosion and drug release from chitosan-naproxen sodium complexes. **AAPS PharmSciTech**, v. 9, n. 1, p. 1–12, 2008.

BIGUCCI, F. et al. Development and characterization of chitosan/hyaluronan film for transdermal delivery of thicolchicoside. **Carbohydrate Polymers**, v. 130, p. 32–40, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.04.067>. Acesso em: 19 abr. 2022.

BINDU, S.; MAZUMDER, S.; BANDYOPADHYAY, U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. **Biochemical Pharmacology**, v. 180, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>. Acesso em: 29 mar. 2022.

BIRD, D.; RAVINDRA, N. M. Transdermal Drug Delivery and Patches-An Overview. **Medical Devices and Sensors**, v. 3, p. 1–15, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>. Acesso em: 14 abr. 2022.

BUSSIO, J. I.; MOLINA-PEREA, C.; GONZÁLEZ-ARAMUNDIZ, J. V. Lower-sized chitosan nanocapsules for transcutaneous antigen delivery. **Nanomaterials**, v. 8, n. 9, p. 1–14, 2018.

CAIAZZO, E.; IALENTI, A.; CICALA, C. The relatively selective cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide: What's going on? **European Journal of Pharmacology**, v. 848, p. 105–111, 2019. Disponível em: www.elsevier.com/locate/ejphar. Acesso em: 29 mar. 2022.

CAN, A. S. et al. Optimization and characterization of chitosan films for transdermal delivery of ondansetron. **Molecules**, v. 18, n. 5, p. 5455–5471, 2013.

CASTILLA-CASADIEGO, D. A. et al. Design, characterization, and modeling of a chitosan microneedle patch for transdermal delivery of meloxicam as a pain management strategy for use in cattle. **Materials Science and Engineering C**, v. 118, 2021.

CASTILLO-HENRÍQUEZ, L. et al. pharmaceuticals Topical Chitosan-Based Thermo-Responsive Scaffold Provides Dexketoprofen Trometamol Controlled Release for 24 h Use. **Pharmaceutics**, v. 13, p. 2100, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122100>.

CAVALCANTI, A. L M et al. Microemulsion for topical application of pentoxifylline: In

vitro release and in vivo evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 506, p. 351–360, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.04.065>. Acesso em: 15 abr. 2022.

CEREA, M. et al. Oral hydrophilic matrices having non uniform drug distribution for zero-order release: A literature review. **Journal of Controlled Release**, v. 325, p. 72–83, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.033>. Acesso em: 20 abr. 2022.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, p. 82–97, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpba.2013.06.016>. Acesso em: 9 abr. 2022.

CHEN, M. et al. Nanoparticles-encapsulated polymeric microneedles for transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 325, p. 163–175, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.039>.

CHEN, L. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204–7218. DOI: 10.18632/oncotarget.23208

CHEN, G. et al. Preparation, characterization and functional evaluation of chitosan-based films with zein coatings produced by cold plasma. **Carbohydrate polymers**, v. 202, p. 39–46, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.08.122>. Acesso em: 17 abr. 2022.

CHOI, G. et al. Vectorized clay nanoparticles in therapy and diagnosis. **Clays and Clay Minerals**, v. 67, n. 1, p. 25–43, 2019. DOI: 10.1007/s42860-019-0009-9

CIURBA, A. et al. Polymeric Films Containing Tenoxicam as Prospective Transdermal Drug Delivery Systems: Design and Characterization. **Processes**, v. 9, n. 136, p. 1–13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pr9010136>.

CONCHA, L. et al. Cost Function Analysis Applied to Different Kinetic Release Models of *Arrabidaea chica* Verlot Extract from Chitosan/Alginate Membranes. **Polymers**, v. 14, n. 1109, p. 1–13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/polym14061109>.

CORTI, G. et al. Dissolution and permeation properties of naproxen from solid-state systems with chitosan. **Drug Delivery**, v. 15, n. 5, p. 303–312, 2008.

CURTIS, E. et al. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. **Drugs & Aging**, v. 36, n. 1, p. 25–44, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40266-019-00664-x>.

DASH, S. et al. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Polish Pharmaceutical Society**, v. 67, n. 3, p. 217–223, 2010.

DAWOOD, B. Y.; KASSAB, H. J. Preparation and in vitro evaluation of naproxen as a pH sensitive ocular insitu gel. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, v. 11, n. May, p. 37–44, 2019.

DHALKAR, P.V. et al. Formulation and Evaluation of in situ Gel Model Naproxen. **Asian Journal of Pharmacy and Technology**, v. 9, n. 3, p. 204, 2019.

DOBOS, A. M. et al. Matching the cellulose/silica films surface properties for design of biomaterials that modulate extracellular matrix. **Membranes**, v. 11, n. 11, p. 1–19, 2021.

ELEFTHERIADIS, G. K. et al. Unidirectional drug release from 3D printed mucoadhesive buccal films using FDM technology: In vitro and ex vivo evaluation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 144, p. 180–192, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.09.018>.

ESLAMIAN, L. et al. Effect of a 5% naproxen patch on reducing pain caused by separators prior to fixed orthodontic treatment. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, v. 18, n. 3, p. 151, 2018.

FREDERIKSEN, K.; GUY, R. H; PETERSSON, K. Formulation considerations in the design of topical, polymeric film-forming systems for sustained drug delivery to the skin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 91, p. 9–15, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.01.002>.

FRÖLICH, J. C. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 18, n. 1, p. 30–34, 1997.

FURMAN, D. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature Medicine**, v. 25, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>. Acesso em: 29 mar. 2022.

GANZ, T. Anemia of Inflammation. **The New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 12, 2019. DOI: 10.1056/nejmra1804281.

GORANTLA, S. et al. Chitosan-based microneedles as a potential platform for drug delivery through the skin: Trends and regulatory aspects. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 184, p. 438–453, 2021.

GUERINI, M.; CONDRÒ, G.; PERUGINI, P. Evaluation of the Mucoadhesive Properties of Chitosan-Based Microstructured Lipid Carrier (CH-MLC). **Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 1–18, 2022.

GUPTA, K. M. et al. Atomistic Simulation to Understand Anisotropic Growth Behavior of Naproxen Crystal in the Presence of Polymeric Additives. **Crystal Growth and Design**, v. 19, n. 7, p. 3768–3776, 2019.

HALDER, J. et al. Microneedle Array: Applications, Recent Advances, and Clinical Pertinence in Transdermal Drug Delivery. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, v. 16, p. 558–565, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12247-020-09460-2>.

HALEY, R. M; VON RECUM, H. A. Minireview Localized and targeted delivery of NSAIDs for treatment of inflammation: A review. **Experimental Biology and Medicine**, v. 244, p. 433–444, 2019.

HAMEDI, H. et al. Chitosan based bioadhesives for biomedical applications: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 282, p. 119100, 2022.

HEREDIA, N. S. et al. Comparative statistical analysis of the release kinetics models for nanoprecipitated drug delivery systems based on poly(lactic-co-glycolic acid). **Plos One**, v. 17, n. 3, p. e0264825, 2022.

HIGUITA-CASTRO, J. et al. Development of a biocompatible polymeric chitosan system for the release of compounds with leishmanicidal activity. **Materials & Design**, v. 212, p. 110232, 2021.

HU, Z. et al. Investigation of the effects of molecular parameters on the hemostatic properties of chitosan. **Molecules**, v. 23, n. 12, p. 1–14, 2018.

ICH, HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE. Validation of analytical procedures: Text and methodology Q2(R1). **International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use**, 2005.

ISLAM, N.; DMOUR, I.; TAHA, M. O. Degradability of chitosan micro/nanoparticles for pulmonary drug delivery. **Heliyon**, v. 5, n. 5, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01684>. Acesso em: 18 abr. 2022.

JAGDALE, S.; CHANDEKAR, A. Optimization of Chitosan and Cellulose Acetate Phthalate Controlled Delivery of Methylprednisolone for Treatment of Inflammatory Bowel Disease. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 7, n. 2, p. 203, 2017. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5527234/](https://pmc/articles/PMC5527234/). Acesso em: 29 mar. 2022.

JAVIERA ALVAREZ-FIGUEROA, M. et al. Design of Chitosan Nanocapsules with Compritol 888 ATO® for Imiquimod Transdermal Administration. Evaluation of Their Skin Absorption by Raman Microscopy. **Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 195, p. 1–10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11095-020-02925-6>.

JHAVERI, J. et al. Chitosan nanoparticles-insight into properties, functionalization and applications in drug delivery and theranostics. **Molecules**, v. 26, n. 2, 2021.

KANNIAH, V.; GRULKE, E. A; DRUFFEL, T. The effects of surface roughness on low haze ultrathin nanocomposite films. **Thin Solid Films**, v. 539, p. 170–180, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tsf.2013.04.126>.

KE, C. L. et al. Antimicrobial actions and applications of Chitosan. **Polymers**, v. 13, n. 6, 2021.

KHAN, T. A. et al. Chitosan-coated 5-fluorouracil incorporated emulsions as transdermal drug delivery matrices. **Polymers**, v. 13, n. 19, p. 1–15, 2021.

KIM, S. Competitive Biological Activities of Chitosan and Its Derivatives: Antimicrobial, Antioxidant, Anticancer, and Anti-Inflammatory Activities. **International Journal of Polymer Science**, p. 1-13, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2018/1708172>.

KIM, M. J. et al. Evaluation of two potent and selective PET radioligands to image COX-1 and COX-2 in rhesus monkeys. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 59, n. 12, p. 1907–1912, 2018.

KIRSCHNECK, C. et al. Effects of the Highly COX-2-Selective Analgesic NSAID Etoricoxib on Human Periodontal Ligament Fibroblasts during Compressive Orthodontic Mechanical Strain. **Mediators of Inflammation**, p. 1–14, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2019/2514956>.

KUMAR, S. S.; HIREMATH, S. S. Effect of surface roughness and surface topography on wettability of machined biomaterials using flexible viscoelastic polymer abrasive media. **Surface Topography: Metrology and Properties**, v. 7, n. 1, p. 1–20, 2019.

LEE, J. S. et al. A novel chitosan nanocapsule for enhanced skin penetration of cyclosporin A and effective hair growth in vivo. **Nano Research**, v. 12, n. 12, p. 3024–3030, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12274-019-2546-x>. Acesso em: 19 abr. 2022.

LEE, E. H.; LIM, S. J.; LEE, M. K. Chitosan-coated liposomes to stabilize and enhance transdermal delivery of indocyanine green for photodynamic therapy of melanoma. **Carbohydrate Polymers**, v. 224, 2019.

LEFNAOUI, S. et al. Design of antihistaminic transdermal films based on alginate–chitosan polyelectrolyte complexes: characterization and permeation studies. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 44, n. 3, p. 432–443, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1395461>.

LI, J. et al. Chitosan-based nanomaterials for drug delivery. **Molecules**, v. 23, n. 10, p. 1–26, 2018.

LI, B. et al. Drug-loaded chitosan film prepared via facile solution casting and air-drying of plain water-based chitosan solution for ocular drug delivery. **Bioactive Materials**, v. 5, n. 3, p. 577–583, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.04.013>.

LIBER-KNEĆ, A.; ŁAGAN, S. Surface testing of dental biomaterials—determination of contact angle and surface free energy. **Materials**, v. 14, n. 11, p. 1–15, 2021.

LUNA, R. et al. Effect of temperature and pH on nanostructural and nanomechanical properties of chitosan films. **Surfaces and Interfaces**, v. 29, p. 1–7, 2022.

MALVIYA, R. et al. Fabrication and characterization of chitosan–tamarind seed polysaccharide composite film for transdermal delivery of protein/peptide. **Polymers**, v. 13, n. 9, 2021.

MANIAR, K. H. et al. Lowering side effects of NSAID usage in osteoarthritis: recent attempts at minimizing dosage. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 19, n. 2, p. 93–102, 2018.

MARTÍ-CENTELLES, R. et al. Two-Component Peptidic Molecular Gels for Topical Drug Delivery of Naproxen. **ACS Applied Bio Materials**, v. 4, n. 1, p. 935–944, 2021.

- MASI, A. D. et al. Chitosan films for regenerative medicine: fabrication methods and mechanical characterization of nanostructured chitosan films. **Biophysical Reviews**, v. 11, p. 807–815, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12551-019-00591-6>.
- MATICA, M. A. et al. Chitosan as a wound dressing starting material: Antimicrobial properties and mode of action. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, p. 1–33, 2019.
- MIRCIOIU, C. et al. Mathematical modeling of release kinetics from supramolecular drug delivery systems. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 3, 2019.
- MITSOU, E. et al. Development of a microemulsion for encapsulation and delivery of gallic acid. The role of chitosan. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 190, n. January, p. 110974, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110974>.
- MOHANTY, D. et al. Preparation and evaluation of transdermal naproxen niosomes: formulation optimization to preclinical anti-inflammatory assessment on murine model. **Journal of Liposome Research**, v. 30, n. 4, p. 377–387, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/08982104.2019.1652646>.
- MU, Y. et al. Multifunctional quercetin conjugated chitosan nano-micelles with P-gp inhibition and permeation enhancement of anticancer drug. **Carbohydrate Polymers**, v. 203, p. 10–18, 2019.
- MURA, P. et al. Development and characterization of naproxen-chitosan solid systems with improved drug dissolution properties. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 1, p. 67–75, 2003.
- NAIR, S. S. Chitosan-based transdermal drug delivery systems to overcome skin barrier functions. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, n. 1, p. 266–270, 2019.
- NGO, S. N. T.; ADDISON, C. J. Are COX-2 Selective NSAIDs Associated with Less GI, Renal, and Cardiovascular Side Effects: Evidence from Animals Treated with NSAIDs. **Annual Research & Review in Biology**, v. 29, n. 6, p. 1–8, 2018.
- NOREEN, S. et al. Optimization of novel naproxen-loaded chitosan/ carrageenan nanocarrier-based gel for topical delivery: Ex vivo, histopathological, and in vivo evaluation. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 6, p. 1–24, 2021.
- NORNBERG, A. B. et al. Transdermal release of methotrexate by cationic starch/poly(vinyl alcohol)-based films as an approach for rheumatoid arthritis treatment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 611, p. 121285, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121285>. Acesso em: 19 abr. 2022.
- ORTIZ, J. A. et al. Cytocompatible drug delivery hydrogels based on carboxymethylagarose/chitosan pH-responsive polyelectrolyte complexes. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 199, n. December 2021, p. 96–107, 2022.
- OSANI, M. C et al. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and

Meta-Analysis. **Arthritis Care & Research**, v. 72, n. 5, p. 641–651, 2020.

OSHIRO, J. A. et al. Nanostructural arrangements and surface morphology on ureasil-polyether films loaded with dexamethasone acetate. **Nanomaterials**, v. 11, n. 6, p. 1–19, 2021.

PAARAKH, M P. et al. Release Kinetics – Concepts and Applications. **International Journal of Pharmacy Research & Technology**, v. 8, n. 1, p. 12–20, 2019.

PANNUNZIO, A.; COLUCCIA, M. Cyclooxygenase-1 (COX-1) and COX-1 inhibitors in cancer: A review of oncology and medicinal chemistry literature. **Pharmaceuticals**, v. 11, n. 4, p. 1–20, 2018.

PAWAR, P. M; SOLANKI, K. P; MANDALI, V. A. Recent advances in transdermal drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 10, n. 3, p. 65–73, 2018.

PENNICK, G.; ROBINSON-MILLER, A.; CUSH, I. Topical NSAIDs for acute local pain relief: in vitro characterization of drug delivery profiles into and through human skin. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 47, n. 6, p. 908–918, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03639045.2021.1935996>.

PODANY, J.; STARY, V.; TOMICEK, J. 3D Surface Roughness Characteristics for Biological Applications. **Manufacturing Technology**, v. 21, n. 6, p. 836–841, 2021. Disponível em: <http://www.journalmt.com>. Acesso em: 16 abr. 2022.

POORNACHARY, S. K et al. Anisotropic Crystal Growth Inhibition by Polymeric Additives: Impact on Modulation of Naproxen Crystal Shape and Size. **Crystal Growth & Design**, v. 17, p. 4844–4854, 2017. Disponível em: <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>. Acesso em: 9 abr. 2022.

POTAŚ, J.; SZYMAŃSKA, E.; WINNICKA, K. Challenges in developing of chitosan – Based polyelectrolyte complexes as a platform for mucosal and skin drug delivery. **European Polymer Journal**, v. 140, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110020>. Acesso em: 18 abr. 2022.

QIAO, C. et al. Structure and properties of chitosan films: Effect of the type of solvent acid. **LWT-Food Science and Technology**, v. 135, p. 1–6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109984>. Acesso em: 19 abr. 2022.

QUIÑONES, J. P.; PENICHE, H.; PENICHE, C. Chitosan based self-assembled nanoparticles in drug delivery. **Polymers**, v. 10, n. 3, p. 1–32, 2018.

RAHIMI, M. et al. Spectroscopic investigation on the interaction of DNA with superparamagnetic iron oxide nanoparticles doped with chromene via dopamine as cross linker. **Iranian Journal Basic Medicine Science**, v. 23, p. 788–799, 2020.

RAJENDRAN, P. et al. The multifaceted link between inflammation and human diseases. **Journal of Cellular Physiology**, v. 233, n. 9, p. 6458–6471, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.26479>. Acesso em: 29 mar. 2022.

- RATHORE, H. S. et al. Fabrication and characterization of chitosan film impregnated ciprofloxacin drug: A comparative study. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 18, n. December 2018, p. 1–6, 2019.
- RAVAL, N.; KHUNT, D.; MISRA, M. Microemulsion-based delivery of triamcinolone acetonide to posterior segment of eye using chitosan and butter oil as permeation enhancer: an in vitro and in vivo investigation. **Journal of Microencapsulation**, v. 35, n. 1, p. 62–77, 2018. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02652048.2018.1425750>. Acesso em: 14 abr. 2022.
- RENSBURG, R.; REUTER, H. An overview of analgesics: Nsaids, paracetamol, and topical analgesics part 1. **South African Family Practice**, v. 61, p. S4–S10, 2019.
- ROCHA NETO, J. B. M. et al. Controlling antimicrobial activity and drug loading capacity of chitosan-based layer-by-layer films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 172, p. 154–161, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.218>.
- RUMZHUM, N. N.; AMMIT, A. J. Cyclooxygenase 2: its regulation, role and impact in airway inflammation. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 46, n. 3, p. 397–410, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cea.12697>. Acesso em: 29 mar. 2022.
- SABBAGH, F.; KIM, S. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 341, p. 132–146, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.025>.
- SADEGHI, M. et al. Preparation and Characterization of Rivastigmine Transdermal Patch Based on Chitosan Microparticles. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 15, n. 3, p. 283–294, 2016.
- SAVANT, S. S.; SRIRAMKUMAR, S.; O'HAGAN, H. M. The role of inflammation and inflammatory mediators in the development, progression, metastasis, and chemoresistance of epithelial ovarian cancer. **Cancers**, v. 10, n. 8, 2018.
- SHAFABAKHSH, R. et al. Chitosan: A compound for drug delivery system in gastric cancer- a review. **Carbohydrate Polymers**, v. 242, 2020. Disponível em: www.elsevier.com/locate/carbpol. Acesso em: 18 abr. 2022.
- SHAH, H. et al. Proniosomal vesicles as an effective strategy to optimize naproxen transdermal delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, n. January, p. 102479, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102479>.
- SHARIATINIA, Z.; JALALI, A. Chitosan-based hydrogels: Preparation, properties and applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 115, p. 194–220, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.034>. Acesso em: 18 abr. 2022.
- SHARKAWY, A.; BARREIRO, M. F.; RODRIGUES, A. E. Chitosan-based Pickering

emulsions and their applications: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 250, 2020.

SHOAIB, Q. U. A. et al. Development and evaluation of scaffold-based nanosponge formulation for controlled drug delivery of naproxen and ibuprofen. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 8, p. 1465–1474, 2018.

SILVA, T. N. et al. Chitosan-based films containing nanoemulsions of methyl salicylate: Formulation development, physical-chemical and in vitro drug release characterization. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 164, p. 2558–2568, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.117>.

SINGH, P. et al. Polymeric microneedles for controlled transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 315, p. 97–113, 2019.

SIVASANKARAPILLAI, V. S. et al. Progress in natural polymer engineered biomaterials for transdermal drug delivery systems. **Materials Today Chemistry**, v. 19, p. 1–21, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2020.100382>.

SOLÍS, A. C. et al. Rethinking transdermal drug delivery using PVA-NLC based films. **Polymer**, v. 230, p. 1–13, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2021.124032>.

SONG, J. S.; SOHN, Y. T. Crystal forms of naproxen. **Archives of Pharmacal Research**, v. 34, n. 1, p. 87–90, 2011.

SPERA, M. B. M.; TAKETA, T. B.; BEPPU, M. M. Roughness dynamic in surface growth: Layer-by-layer thin films of carboxymethyl cellulose/chitosan for biomedical applications. **Biointerphases**, v. 12, n. 4, p. 1–6, 2017.

SUGIMOTO, M. A. et al. Mediators of the Resolution of the Inflammatory Response. **Trends in Immunology**, v. 40, n. 3, p. 212–227, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.01.007>. Acesso em: 29 mar. 2022.

SUKSAEREE, J. et al. Solvent-Cast Polymeric Films from Pectin and Eudragit® NE 30D for Transdermal Drug Delivery Systems. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 29, p. 3174–3184, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02108-3>.

ŚWIATEK, E. et al. Novel naproxen salts with increased skin permeability. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 12, p. 2110, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/12/2110/htm>. Acesso em: 13 abr. 2022.

TALIB, S. et al. Chitosan-chondroitin based artemether loaded nanoparticles for transdermal drug delivery system. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, p. 102281, 2021.

TAO, F. et al. Chitosan-based drug delivery systems: From synthesis strategy to osteomyelitis treatment – A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 251, 2021.

TAVARES, L. et al. Effect of deacetylation degree of chitosan on rheological properties and physical chemical characteristics of genipin-crosslinked chitosan beads. **Food Hydrocolloids**,

v. 106, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105876>. Acesso em: 18 abr. 2022.

TIAN, B. et al. Multifunctional chitosan-based film loaded with hops β -acids: Preparation, characterization, controlled release and antibacterial mechanism. **Food Hydrocolloids**, v. 124, p. 1–14, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.107337>.

TROMBINO, S. et al. Chitosan membranes filled with cyclosporine a as possible devices for local administration of drugs in the treatment of breast cancer. **Molecules**, v. 26, n. 7, 2021.

VASHISTHA, V. K.; BHUSHAN, R. Thin-layer chromatographic enantioseparation of atenolol and propranolol using (S)-naproxen as chiral selector: direct and indirect approaches. **JPC - Journal of Planar Chromatography**, v. 33, p. 101–107, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00764-020-00017-0>.

WANDERLEY, D. M.S. et al. Biocompatibility and mechanical properties evaluation of chitosan films containing an N-acylhydrazonic derivative. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 155, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105547>.

WANDERLEY, D. M.S. et al. Physical–chemical characterization of N-acylhydrazone derivative chitosan films using spectroscopic and thermoanalytical techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 138, n. 5, p. 3789–3796, 2019.

WANG, W. et al. Chitosan derivatives and their application in biomedicine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 2, 2020.

WANG, C. et al. Naproxen attenuates osteoarthritis progression through inhibiting the expression of prostaglandin-endoperoxide synthase 1. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 8, p. 12771–12785, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.27897>. Acesso em: 12 abr. 2022.

WANG, Y.; LU, R. Mechanism and Application of Chitosan and Its Derivatives in Promoting Permeation in Transdermal Drug Delivery Systems : A Review. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 4, p. 1–17, 2022.

WOJCIESZYŃSKA, D.; GUZIK, U. Naproxen in the environment: its occurrence, toxicity to nontarget organisms and biodegradation. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, p. 1849–1857, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10343-x>.

WU, B. et al. Pickering emulsions-chitosan hydrogel beads carrier system for loading of resveratrol: Formulation approach and characterization studies. **Reactive and Functional Polymers**, v. 169, 2021.

YADAV, A. V.; URADE, M. N. Formulation and Evaluation of Chitosan Based Transdermal Patches of Lornoxicam for Prolonged Drug Release and to Study the Effect of Permeation Enhancer. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 53, n. 1, p. 88–96, 2019. Disponível em: www.ijper.org. Acesso em: 9 abr. 2022.

YE, S. et al. Evaluating platelet activation related to the degradation of biomaterials using

molecular markers. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 184, p. 110516, 2019.

YEAMSUKSAWAT, T.; LIANG, J. Characterization and release kinetic of crosslinked chitosan film incorporated with α -tocopherol. **Food Packaging and Shelf Life**, v. 22, p. 100415, 2019.

YURDASIPER, A.; ERTAN, G.; HEARD, C. M. Enhanced delivery of naproxen to the viable epidermis from an activated poly N-isopropylacrylamide (PNIPAM) Nanogel: Skin penetration, modulation of COX-2 expression and rat paw oedema. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 14, n. 7, p. 2051–2059, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2018.05.017>.

ZARANDONA, I. et al. Evaluation of bioactive release kinetics from crosslinked chitosan films with Aloe vera. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 182, p. 1331–1338, 2021.

ZERROUK, N. et al. Comparison of the effect of chitosan and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of naproxen. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, n. 1, p. 93–99, 2004.

ZHANG, F. et al. Effect of pH, ionic strength, chitosan deacetylation on the stability and rheological properties of O/W emulsions formulated with chitosan/casein complexes. **Food Hydrocolloids**, v. 111, 2021.

ZHANG, L. et al. Zero-order release of poorly water-soluble drug from polymeric films made via aqueous slurry casting. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 117, p. 245–254, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.02.029>. Acesso em: 20 abr. 2022.

ZHENG, H.; YU, T.; LAO, X. Influencing COX-2 Activity by COX Related Pathways in Inflammation and Cancer. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 0, p. 1–14, 2016. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/307919706>. Acesso em: 29 mar. 2022.

ZHU, X.; CHEN, L.; LIN, J. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty A meta-analysis. **Medicine**, v. 97, n. 31, p. 1–10, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000011649>.