

Eclética Química Journal

Original research publication in all aspects of Chemistry
homepage: <http://revista.iq.unesp.br/ojs/index.php/eletica>
ISSN 1678-4618

| Vol. 41 | 2016 |

Biopolímeros: aplicações farmacêutica e biomédica

Eliane Trovatti^{1*}, Aline M. dos Santos², André C. Amaral¹, Andréia B. Meneguim¹³, Bruna D. M. Matos¹, Guilherme Pacheco¹, Renata A. de Carvalho¹, Silmara C. Lazarini¹, Valéria M. O. Cardoso², Wilton R. Lustri¹, Hernane S. Barud¹

Resumo: O estudo e desenvolvimento de polímeros para aplicação nas áreas biomédica e farmacêutica têm aumentado devido às suas propriedades peculiares que contribuem para a melhoria da qualidade de vida, como por exemplo, os polímeros usados em medicina regenerativa e sistemas de liberação de fármacos. O desenvolvimento de novos materiais baseados em polímeros depende desde os métodos de síntese, extração ou composição desses materiais até os estudos da influência de suas estruturas e propriedades em aplicações específicas, entre outras. Esta revisão descreve o uso de alguns de polímeros novos e convencionais com potencial para aplicação nas áreas farmacêutica e biomédica, enfatizando as principais propriedades que os tornam aplicáveis.

Palavras-chave: biopolímero, medicina regenerativa, liberação de fármacos

Abstract: The study and development of polymers for pharmaceutical and biomedical use has been increasing due to their peculiar properties that contribute for the improvement of the life quality, such as the polymers used in regenerative medicine and in drug release systems. The development of new polymer based materials and its composites depends on several steps, such as the synthesis approach, the extraction, the composition, the influence of their properties on the specific applications, and others. This review describes the use of conventional and new polymers with potential application in pharmaceutical and biomedical fields, highlighting the properties that allow them to be useful for such purposes.

Keywords: biopolymer, regenerative medicine, drug delivery

¹ Programa de Pós - Graduação em Biotecnologia em Medicina Regenerativa e Química Medicinal (PPGB-MRQM), Universidade de Araraquara, UNIARA, 14801-340, Araraquara - SP, Brasil

² Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, UNESP, 14801-902, Araraquara - SP, Brasil

³ Centro de Ciências da Natureza – CCN, Universidade Federal do Piauí – UFPI, 64049-550, Teresina - PI, Brazil

* elianetrov@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A demanda de novos materiais para a terapia celular, medicina regenerativa e liberação de fármacos é crescente em função do decréscimo do tempo de recuperação e a melhoria da qualidade de vida de pacientes beneficiados por tais sistemas. Sistemas para carreamento e liberação de fármacos e materiais para substituição permanente ou temporária de tecidos injuriados são exemplos de aplicações crescentes na área biomédica. Os polímeros degradáveis *in vivo*, naturais ou sintéticos, são outro exemplo a ser citado para aplicação em substituição temporária de tecidos. O desenvolvimento de novos materiais para uso nestas áreas sofreu grandes evoluções nas últimas décadas, porém, apesar de encontrar diversos sistemas e materiais com aplicação clínica, existe muito a ser explorado em busca daqueles com propriedades mais próximas das ideais^{1,2}. As propriedades dos polímeros, por sua vez, dependem da sua estrutura química.

A degradação desses materiais no interior de organismos animais leva conforto ao paciente no sentido de evitar uma cirurgia para remoção do material implantado. Nesse contexto, a estrutura química dos materiais está diretamente relacionada com sua taxa de degradação e ainda necessita ser estudado a respeito da relação estrutura química/degradação. Os produtos de degradação desses materiais também devem ser considerados durante a avaliação de um biomaterial, pois não devem ser tóxicos ou causar quaisquer tipos de efeitos não desejados ao paciente. Materiais não completamente degradáveis, porém, biocompatíveis, são também de grande valia para as áreas em questão, visto que podem compor sistemas inovadores, conforme apresentado no decorrer deste texto^{2,3}.

Dentro desse contexto, este trabalho descreve as principais propriedades e aplicações de alguns polímeros que vêm ganhando destaque nas áreas farmacêutica e biomédica, a iniciar-se pela fibrina, um polímero natural de função e aplicação já bem estabelecidas em procedimentos médicos. Em

seguida, serão abordados a celulose bacteriana, pectina, amido resistente, quitosana, goma gelana, ácido polilático e policaprolactona, polímeros que se encontram em estágio de pleno desenvolvimento para futuras aplicações práticas nas áreas aqui abordadas.

PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

1. BIOPOLÍMEROS

1.1. Fibrina

Fibrinogênio e fibrina constituem proteínas que apresentam funções importantes em vários processos biológicos, como coagulação sanguínea, fibrinólise, interações celulares, resposta inflamatória e processo de cicatrização⁴.

O fibrinogênio consiste em uma glicoproteína solúvel de 340 kDa, normalmente presente no plasma sanguíneo em concentração aproximada de 2,5 g L⁻¹ que, por ação proteolítica da trombina, é convertido em fibrina^{4,5}, sendo uma proteína bastante heterogênea devido a variações na proteólise parcial, fosforilação ou sulfatação de resíduos de aminoácidos, polimorfismo genético e *splicing* alternativo⁶.

Estruturalmente, o fibrinogênio é formado por cadeias $\alpha\alpha'$, $\beta\beta'$ e 2 cadeias γ unidas por 29 ligações bissulfeto. As regiões C-terminais das cadeias $\beta\beta'$ e γ formam os domínios D, e as regiões N-terminais das cadeias restantes, formam o domínio E. Os domínios D se encontram conectados ao domínio E por dois segmentos de α -hélices contorcidas (Figura 1). As regiões C-terminais $\alpha\alpha'$ são globulares e encontram-se ligadas ao domínio E^{7,8}.

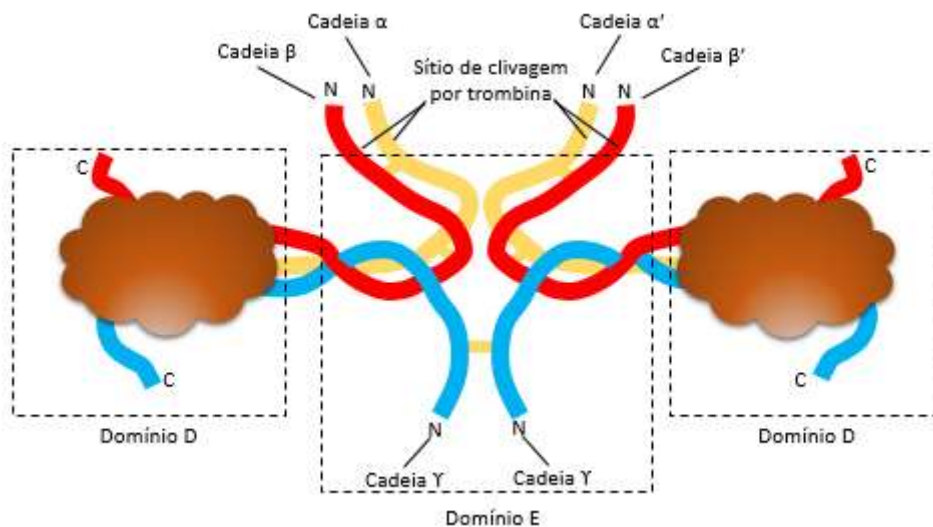


Figura 1. Estrutura do Fibrinogênio.

O processo de formação da fibrina tem início com a clivagem proteolítica da região N-terminal de $\alpha\alpha'$ e $\beta\beta'$, pela trombina, com a liberação dos fibrinopeptídeo A (FPA) e B (FPB), sendo que a clivagem do FPA induz a polimerização em protofibrilas⁵, enquanto FPB é clivado mais

lentamente do que FPA pela trombina⁹. A ligação cruzada entre os monômeros de fibrina é estabilizada pelo fator XIIIa (Figura 2) que proporciona melhoria nas propriedades mecânicas e bioquímicas da fibrina e promove resistência à fibrinólise¹⁰.

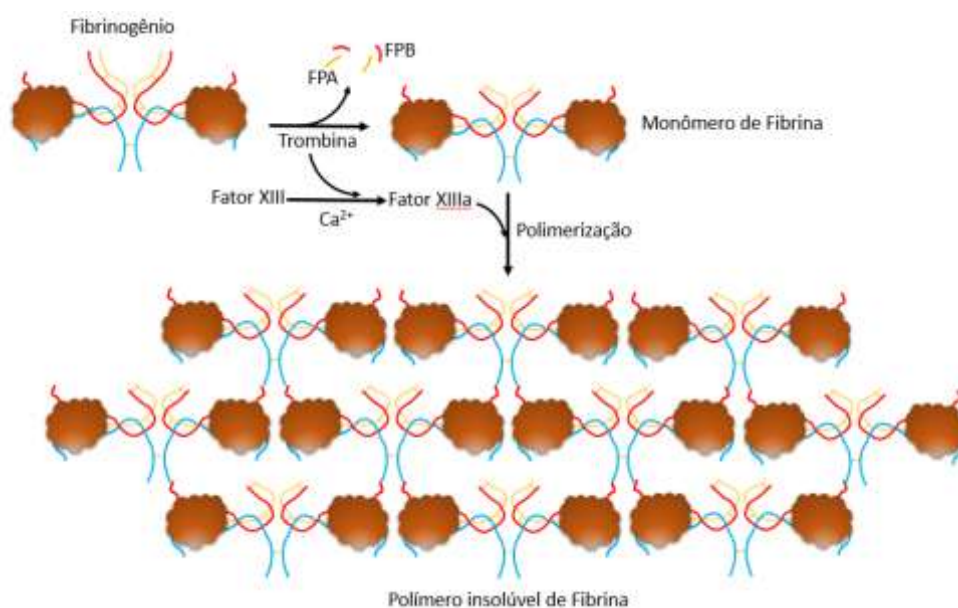


Figura 2. Polimerização e formação do polímero insolúvel de fibrina.

Outra propriedade importante da fibrina é a biodegradabilidade determinada pela ação da plasmina, originária do plasminogênio, por ação do

Fator Ativador de Plasminogênio Tecidual (AP-t) e a uroquinase (Figura 3).

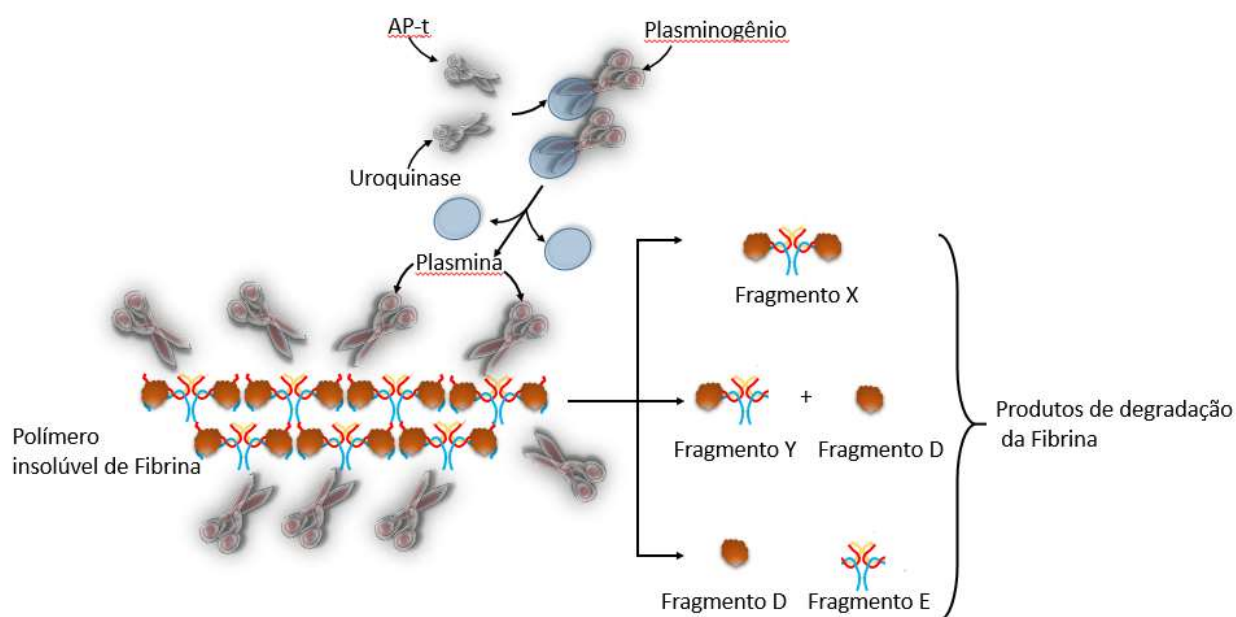


Figura 3. Fibrinólise.

As propriedades bioquímicas e mecânicas apresentadas pela fibrina permitem sua aplicação em medicina e bioengenharia como selante^{11,12} aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

O selante de fibrina é um material constituído basicamente por dois componentes, fibrinogênio e trombina, que na presença de cálcio e do fator XIIIa, a trombina é capaz de converter fibrinogênio em fibrina insolúvel, que constitui a forma estável final do agente¹². Os relatos da utilização de selantes de fibrina datam de longo tempo, como pinça¹³, como adesivo¹⁴. São várias as aplicações dos selantes de fibrina em especialidades cirúrgicas, como cirurgia geral, cirurgia vascular e cardiovascular, neurocirurgia, cirurgia urológica¹⁵, cirurgia plástica e reconstrutiva, incluindo cirurgia de reconstituição de queimaduras, cirurgia craniofacial e cirurgia microvascular¹⁶, como cola hemostática¹⁷, artroplastia de joelho^{18,19} e cirurgias odontológicas²⁰. Sua vasta aplicação clínica deve-se basicamente às suas propriedades químicas, com

destaque para sua capacidade de adesão, biodegradabilidade e biocompatibilidade. Como se pode concluir, selantes de fibrina apresentam múltiplos usos e a realização de novos estudos randomizados *in vivo* devem resultar em melhorias na assistência intra e pós-operatória ao paciente.

1.2. Celulose Bacteriana

A celulose é um dos biopolímeros mais abundantes da natureza e, embora os vegetais constituam a fonte mais importante desse polímero, ele também pode ser produzido por vários tipos de organismos, incluindo bactérias^{21,22}. Em vegetais, a celulose encontra-se associada a outros componentes como lignina e hemicelulose. A celulose bacteriana (CB) constitui um homopolímero natural (poli β -(1 \rightarrow 4)-D-glicose) linear com estrutura constituída por unidades de β -D-glicopiranosose unidas por ligações glicosídicas do tipo β -(1 \rightarrow 4) isento de lignina e hemicelulose (Figura 4)²³.

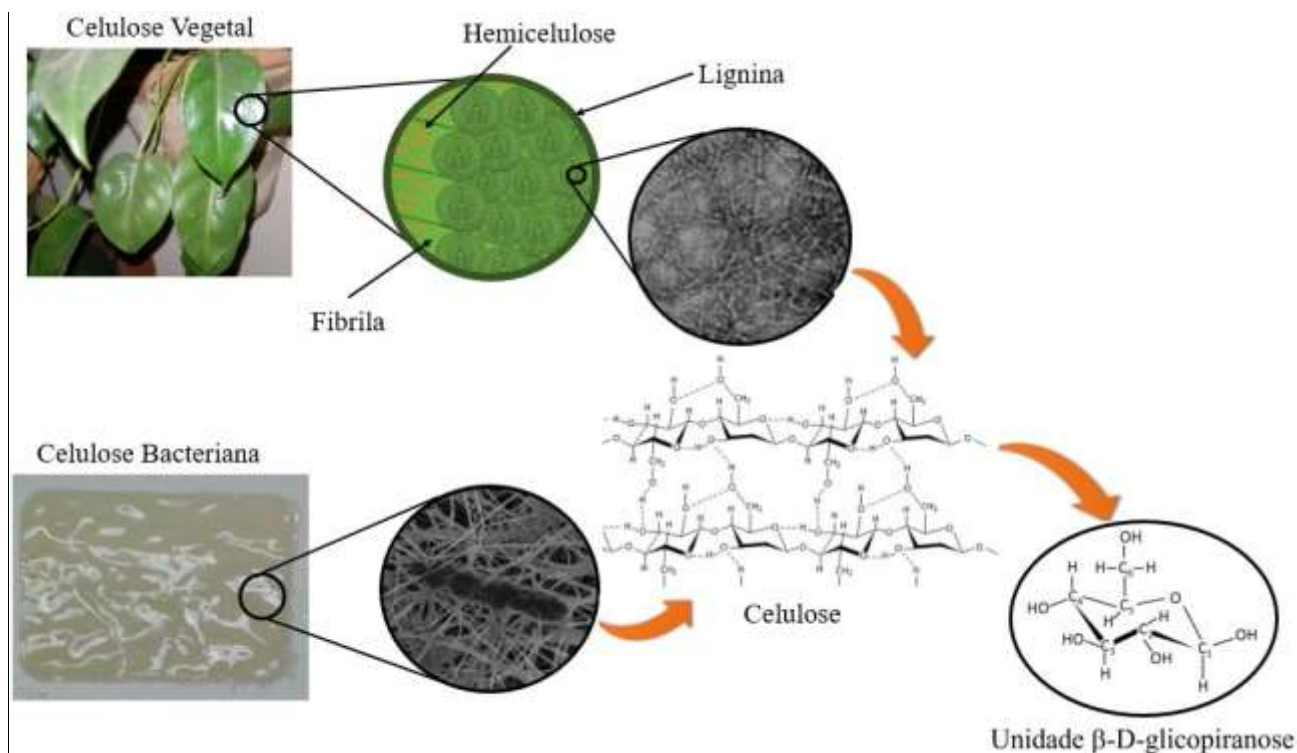


Figura 4. Desenho esquemático da diferença entre celulose vegetal constituída de celulose, lignina e hemicelulose e a celulose bacteriana constituída pela celulose pura²⁴.

A CB possui a mesma estrutura química da celulose proveniente de plantas, mas suas fibras de dimensões nanométricas conferem-lhe propriedades distintas. Entre essas propriedades, destacam-se a alta resistência mecânica à tração e a possibilidade de inserção de materiais para obtenção de compósitos no espaço entre as fibras. Recentemente, essas inserções têm sido feitas *in situ*, durante o cultivo de bactérias do gênero *Gluconacetobacter*²³.

A formação de fibras de celulose é devida à ocorrência de ligações de hidrogênio, responsáveis

pela consistente associação entre as macromoléculas lineares de celulose. Estruturalmente, a CB é composta por uma rede tridimensional de nanofibras, mantidas por ligações de hidrogênio com interações intra e interfibrilares (Figura 5) resultando em um hidrogel com elevada resistência mecânica. O primeiro tipo de interação é responsável pela rigidez da cadeia e o segundo pela formação da fibra vegetal^{25,26}.

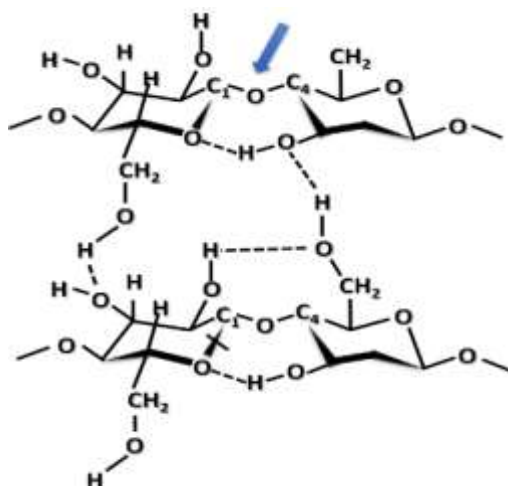


Figura 5. Estrutura da celulose. As linhas pontilhadas esquematizam as ligações de hidrogênio possíveis e a seta azul, a ligação β -(1 \rightarrow 4).

As nanofibras constituem uma estrutura tridimensional com grande quantidade de espaços vazios entre as fibras, criando assim uma área de superfície estendida com geometria variada dos poros (Figura 6) proporcionando propriedades notáveis à CB, incluindo alta resistência mecânica, elevada cristalinidade, alta capacidade de retenção de água, biodegradabilidade, biocompatibilidade e capacidade de ter suas estruturas tridimensionais moldadas durante a síntese^{23,27}.

As membranas de CB também apresentam elevada capacidade de absorção de diferentes espécies iônicas, moleculares ou até mesmo a estabilização de partículas, pois apresentam uma estrutura altamente hidratada. Essa estrutura tem favorecido a utilização da CB como agente de reforço, como molde, na preparação de copolímeros e na formação de redes interpenetradas com elevado grau de inter cruzamento^{28,29}.

A CB pode ser produzida por bactérias como *Sarcina*, *Agrobacterium*, *Rhizobium* e *Acetobacter*³⁰, entre outros micro-organismos. Um destaque especial é dado às bactérias do gênero *Gluconacetobacter*, especialmente pelas espécies *G. xylinus* e *G. hansenii* (Figura 6) devido à sua alta produtividade, utilizando uma variedade de meios de cultivo naturais ou sintéticos, com diferentes fontes de carbono. Desde a sua descoberta, a CB demonstrou ser um biopolímero de grande interesse

para aplicação em várias áreas industriais e médicas^{31,32}.

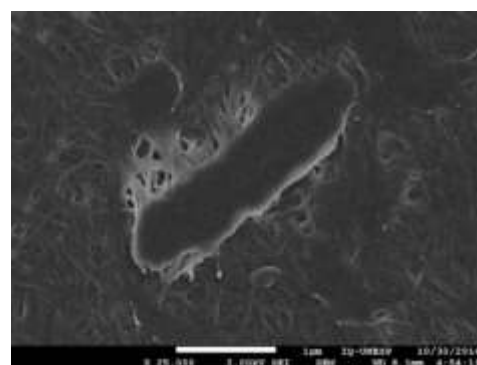


Figura 6. Microscopia Eletrônica de Varredura da *G. hansenii* e a ultraestrutura da CB secretada pelo micro-organismo.

Bactérias do gênero *Gluconacetobacter* utilizam uma variedade de substratos carbônicos para sintetizar a celulose, entretanto, a síntese depende do ciclo de pentoses e do ciclo de Krebs^{23,33}. A conversão da glicose, transportada a partir do ambiente externo para o citoplasma, é catalisada por quatro enzimas bacterianas: glucoquinase (responsável pela obtenção da glicose-6-fosfato), fosfoglicomutase (responsável pela catálise da glicose-6-fosfato a glicose-1-fosfato), UDPG-pirofosforilase (responsável pela síntese da UDP-glicose) e a celulose sintase (responsável pela polimerização da celulose a partir da UDP-glicose)

(Figura 7). A reação de síntese da celulose bacteriana consome cerca de 10% do ATP gerado

no metabolismo bacteriano, dessa forma, utilizando para sintetizar a celulose o metabolismo aeróbico³⁴.

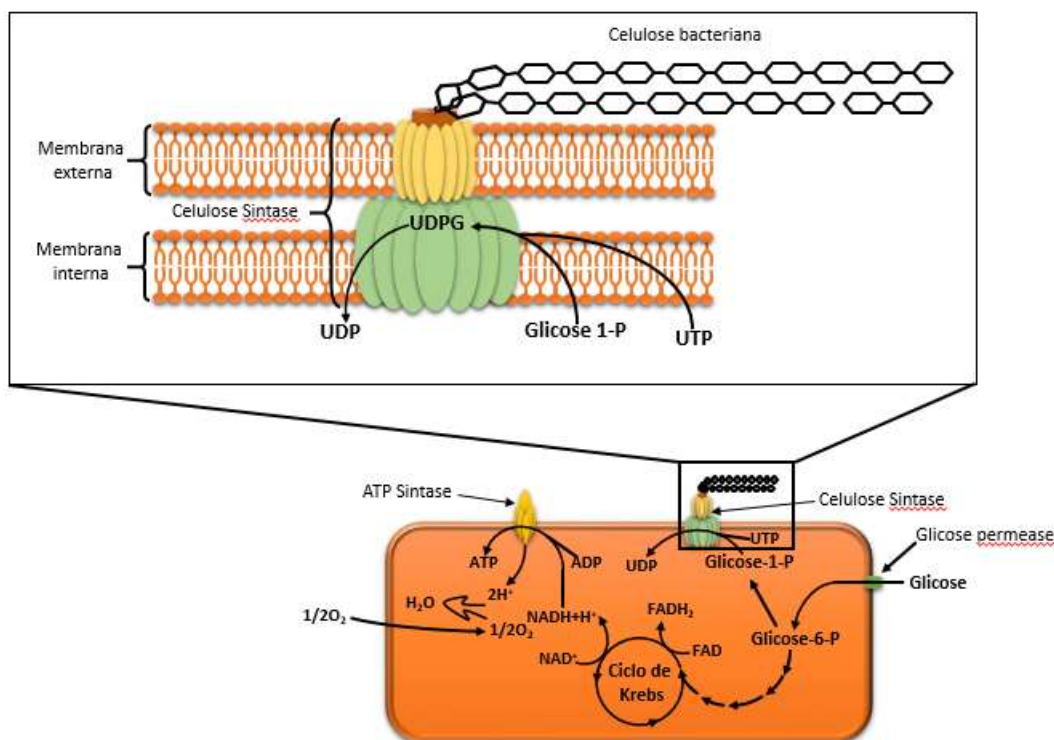


Figura 7. Representação esquemática da síntese da CB.

A degradação da celulose, considerando as fontes vegetais ou bacterianas, acontece através de reações enzimáticas³⁵. A celulose, por ser um polímero complexo e insolúvel, formada por moléculas de glicose, precisa necessariamente, para sua degradação, a ação das celulases³⁶. Na natureza, a hidrólise da celulose ocorre por ação de microorganismos produtores de celulases, enzimas que hidrolisam a ligação glicosídica.

Segundo Backdahl e colaboradores³⁷, a degradação da CB não está bem esclarecida nem *in vitro*, nem *in vivo*. Em animais, a ausência das celulases faz com que sua degradação seja limitada para aplicação na área biomédica. Embora o interesse na área biomédica seja de um material completamente degradável, a otimização e a sincronia do tempo de degradação relacionado às propriedades mecânicas de biomaterial, como a CB, também pode ser vantajoso em relação aos degradáveis³⁸.

A elevada pureza e as propriedades físico-químicas da CB oferecem uma variedade de

aplicações potenciais, como por exemplo, em indústrias de alimentos, indústria têxtil e, especialmente na área biomédica como curativos para ferimentos^{25,32,39}, substituto temporário de pele no tratamento de úlceras, queimaduras, lesões e enxertos³⁸, vasos sanguíneos⁴⁰ e, em particular, como *scaffolds* para engenharia de tecidos^{41,42} e matriz para liberação controlada de fármacos⁴³. Diante do exposto, pode-se concluir que membranas de CB apresentam diversas aplicações industriais e médicas e a realização de novos estudos para otimizar a produção com baixo custo tem atraído pesquisadores no mundo todo.

1.3. Pectina

A pectina é um heteropolissacarídeo encontrado principalmente na lamela média e na parede celular primária das plantas, sendo responsável pela manutenção de estruturas e pela sustentação da planta^{44,45}. Ela é encontrada abundantemente na natureza, porém, poucas plantas são utilizadas como fonte desse polissacarídeo,

devido ao custo, ao rendimento e ao tempo do processo de extração. As substâncias pécicas normalmente são extraídas a partir de tecidos frescos ou secos de frutas ou vegetais através de diferentes tipos de processos extrativos, tais como extração com água quente, com compostos quelantes e com enzimas. As fontes naturais de pectina que apresentam maior rendimento na sua extração são frutas cítricas, maracujá, toranja e manga; no entanto, esse polissacarídeo tem sido obtido basicamente das cascas de frutas cítricas ou do bagaço da maçã e de resíduos das indústrias que processam sucos^{44,46,47}.

Quimicamente, as pectinas são macromoléculas compostas por homogalacturonana (HG) e ramnogalacturonanas (RG), que são divididas em dois tipos: ramnogalacturonanas I (RG I) e ramnogalacturonanas II (RG II). Ainda existe um quarto domínio denominado xilogalacturonana (XG)^{45,48}.

A HG, descrita como a região lisa ou *smooth region*, representa cerca de 65% da estrutura total da pectina e é uma cadeia linear constituída de resíduos de ácidos galacturônicos (GalA) unidos por ligações glicosídicas do tipo α -(1→4), parcialmente esterificados com grupamentos metila e acetila^{46,48,49}.

As RG I e RG II são definidas como *hairy region* ou regiões altamente ramificadas. A RG I compreende 20 a 35% da estrutura da pectina, constituída de unidades repetidas de dissacarídeos de ácido D-galacturônico ligadas α -(1→4) e ramnose α -(1→2), com uma variedade de cadeias laterais de resíduos de arabinose e galactose, ligadas na forma de mono ou oligossacarídeos^{49,50,51}. A RG II, representante da região mais complexa da estrutura da pectina, é composta por uma cadeia principal, com aproximadamente nove ligações de ácido galacturônico com quatro cadeias laterais complexas, compreendendo 12 monossacarídeos distintos ligados por cerca de 20 diferentes ligações glicosídicas^{52,53}. Dentre os açúcares das cadeias laterais incluem-se os açúcares raros, como o ácido acérico, a apiose, o Dha (ácido 3-deoxi-D-lixoheptulosárico) e o K do (ácido 2-ceto-3-deoxi-D-manooctulosônico)⁵³⁻⁵⁵.

As XG são constituídas por cadeias de HG, parcialmente substituídas na posição O-3 β -D-xilose, e estas podem ser substituídas por uma molécula adicional de xilose gerando um dissacarídeo^{45,56}.

As moléculas de pectina compreendem segmentos lineares de ácido galacturônico, nos quais os grupos carboxílicos podem estar esterificados com metanol (metoxilação). O grau de esterificação (DE) da pectina é definido a partir da proporção dos resíduos de ácido galacturônico metoxilados presentes na molécula. Alguns dos grupos carboxílicos podem se converter em grupos carboxamida, quando a amônia é utilizada no processo de desesterificação, formando pectina amidada. Dessa forma, o DE e o grau de amidação (DA) determinam o conteúdo de ácido carboxílico presente nas cadeias de pectina^{47,57}.

De acordo com o DE, as pectinas são divididas em duas classes: pectinas de alto grau de metoxilação, quando DE > 50%, e pectinas de baixo grau de metoxilação, com um DE < 50%^{44,58}.

O gel de pectina é formado pela reação de reticulação das cadeias de HG, resultando em uma rede tridimensional em que ocorre o aprisionamento de água e outras moléculas⁴⁶. Os fatores que influenciam a formação do gel e que determinam a ocorrência da geleificação são temperatura, pH, concentração de pectina, concentração de solutos (açúcares) e concentração de íons, tais como o Ca^{+2} ^{46,47,57}. A forma como estes fatores influenciam a geleificação são diretamente proporcionais às propriedades moleculares das pectinas, como massa molar, o grau de esterificação e de amidação, a presença de ésteres de acetila na cadeia de galacturonana e a distribuição de ramnose ao longo da cadeia de pectina^{46,47}.

Os mecanismos de geleificação são diferentes para as pectinas de alto grau de metoxilação e pectinas de baixo grau de metoxilação⁴⁷. Nas pectinas de alto grau de metoxilação ocorre a formação de zonas de junção por interações hidrofóbicas e ligação de hidrogênio entre os grupos metoxilados, em pH ácido (< 3,5) e na presença de elevada concentração de açúcares. Nas pectinas de baixo grau de metoxilação, a formação

de géis ocorre na presença de cátions divalentes, como íons Ca^{+2} , que agem como uma ponte entre pares de grupos carboxílicos de diferentes cadeias de pectinas, formando zonas de junção em uma ampla faixa de pH (Figura 8)^{46,47}. Esta condição de formação de zonas de junção é relatada através do modelo caixa de ovos (*egg box*), no qual as cadeias de pectinato são hélices duplas com arranjo

antiparalelo, e essas cadeias, por sua vez, formam espaços ou fendas de ligações nas zonas de junção, aprisionando íons cálcio que ligam as cadeias entre si. O mecanismo de geleificação supostamente compreende duas etapas, sendo a primeira a formação de dímeros (*egg box*) e a segunda a condensação destes dímeros em agregados (*egg box* sobrepostas)⁴⁷.

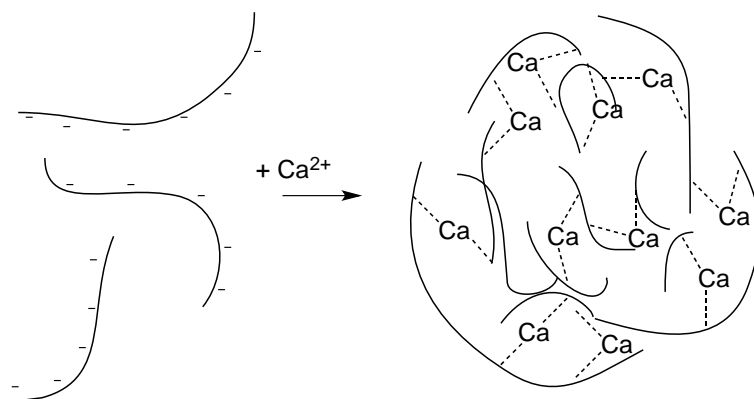


Figura 8. Mecanismo de reticulação da pectina de baixo grau de metoxilação na presença de íons Ca^{+2} ⁷³.

Nos últimos anos, a pectina tem sido amplamente empregada pela indústria de alimentos como agente espessante, geleificante e estabilizante^{46,59}. Dentro da área farmacêutica vem sendo explorada para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos, devido às propriedades promissoras desse material como baixa toxicidade, biocompatibilidade, degradabilidade e baixo custo^{60,61}. Outra vertente muito explorada é a utilização da pectina como excipiente na obtenção de sistemas de liberação cólon-específica de fármacos, uma vez que em meio ácido permanece como agregados de macromoléculas, além de ser resistente às proteases e às amilases presentes nas porções superiores do trato gastrointestinal (TGI), sendo degradada por enzimas produzidas pela microbiota colônica^{44,50,57}. Além disso, a pectina apresenta reconhecida propriedade mucoadesiva, que agrega significativa vantagem no delineamento de sistemas de liberação controlada de fármacos, devido a capacidade desse material de interagir com a mucina, promovendo um contato mais íntimo entre o sistema e a

membrana biológica^{62,63}. Apesar dessas propriedades favoráveis da pectina, o grande desafio da utilização desse polissacarídeo no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, é sua elevada solubilidade em meio aquoso, que pode resultar na liberação prematura e indesejável do fármaco nas porções superiores do TGI^{64,65}.

A pectina isolada ou combinada com outros polímeros, naturais ou sintéticos, também denominadas blendas poliméricas, representa uma estratégia racional para a obtenção de materiais com propriedades moduladas, permitindo o desenvolvimento de sistemas inovadores que atendem a necessidades terapêuticas específicas^{57,66}. O desenvolvimento de sistemas orais baseados em misturas de pectina com outros polissacarídeos, bem como o método de reticulação, têm sido amplamente explorados, visando à liberação sítio específica de fármacos no cólon^{64,66}.

Recentemente, a pectina também tem sido investigada na vetorização de genes⁵⁰, na cicatrização de feridas^{54,67}, no direcionamento

(*targeting*) de fármacos no tratamento do câncer⁶⁸ e na modificação da superfície de dispositivos médicos⁶⁹. Além disso, surgiu um grande interesse na utilização da pectina na engenharia de tecidos, principalmente devido à semelhança química desse material com a matriz extracelular de tecidos dos mamíferos^{54,70}. Desta forma, géis de pectina têm sido empregados no desenvolvimento de *scaffolds* para aplicações em tecido ósseo a fim de estimular a regeneração e promover sua reconstrução^{44,70}. Além disso, a pectina apresenta atividade anti-inflamatória⁷¹ e anticarcinogênica^{72,73}. Nesse sentido, a pectina apresenta diferentes propriedades que evidenciam sua importância para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos, permitindo a busca de aplicações inovadoras de acordo com as diferentes necessidades terapêuticas.

1.4. Amido Resistente

O amido, um dos biopolímeros naturais mais importantes, está presente como principal fonte de energia nos grãos de cereais e de tubérculos, incluindo o arroz, o trigo, o milho, a cevada, dentre outros. O polímero se apresenta na forma de grânulos de 1 a 100 μm de diâmetro e é composto principalmente por cadeias de amilose, correspondente à fração linear com ligações glicosídicas α -1,4, e amilopectina, a qual representa um glicano ramificado com ligações α -1,6⁷⁴ (Figura 9). No entanto, de acordo com a espécie vegetal do amido, verifica-se uma grande variação morfológica e estrutural, bem como nas quantidades de amilose, amilopectina, proteína e lipídeo, resultando em diferentes propriedades físico-químicas^{75,76}.

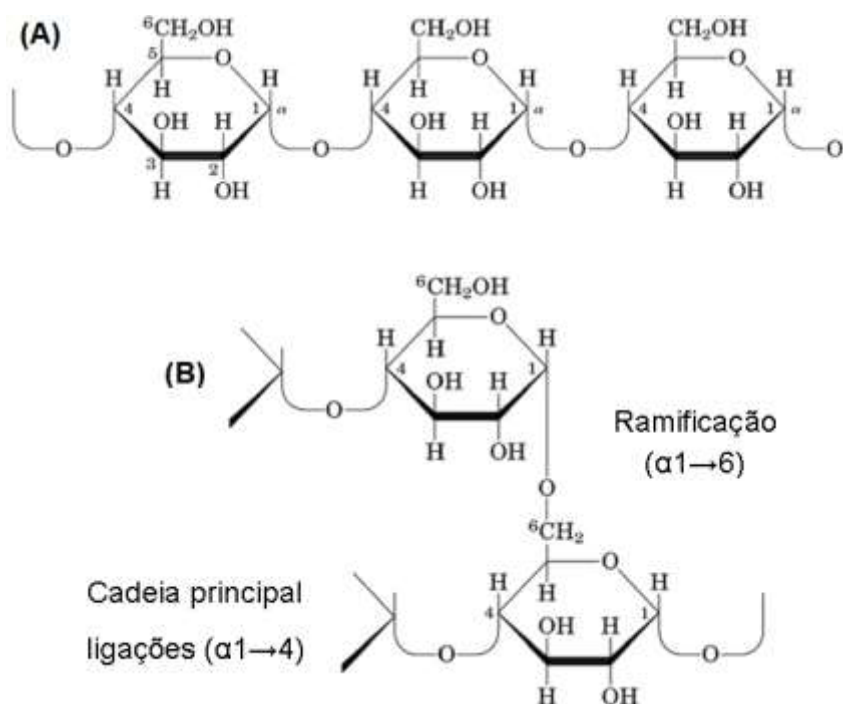


Figura 9. Estrutura da amilose (A) e amilopectina (B)⁷⁴.

A estruturação do amido no grânulo pode ocorrer de diversas maneiras, as quais são classificadas em 6 níveis⁷⁷, iniciando-se com ramificações individuais e distribuídas no sentido do comprimento das cadeias (nível 1), as quais podem se organizar e levar à formação de aglomerados (nível 2). Em seguida, formam-se as

lamelas cristalinas (ramificações de amilopectina) e amorfas (amilose), em resposta ao empacotamento das cadeias de glicano para formação de duplas hélices (nível 3). A organização das lamelas em camadas de crescimento concêntricas com as lamelas cristalinas e amorfas separadas radialmente corresponde ao grânulo de amido (nível 4), o qual,

ao se associar à proteínas e lipídeos, dá origem ao endosperma (nível 5), seguido pelo nível final (nível 6), o qual corresponde ao grão de amido inteiro de 1 mm de tamanho, incluindo estruturas bastante organizadas.

O amido tem sido alvo de extensa pesquisa nas últimas décadas nas áreas alimentícia, cosmética e de medicamentos, merecendo destaque a última, como excipiente de formas farmacêuticas sólidas, devido às suas importantes vantagens como a biodegradabilidade exercida pela microbiota colônica, atoxicidade, baixa reatividade com substâncias ativas medicamentosas e baixo custo^{78,79}. Contudo, a aplicação do amido no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos requer propriedades físicas e químicas específicas, que muitas vezes o amido nativo não apresenta, como, por exemplo, baixa solubilidade em água, baixo intumescimento e alta resistência contra a degradação enzimática⁸⁰. Nesse sentido, a modificação do amido através de métodos físicos, químicos e/ou enzimáticos torna-se essencial para a otimização de suas propriedades⁷⁸.

Um tipo de amido modificado que vem sendo bastante difundido é o amido resistente (AR), o qual corresponde à fração do amido que não participa da digestão no intestino delgado, sendo fermentado

pelos enzimas bacterianas colônicas em ácidos graxos de cadeias curtas, propriedade fundamental para sua aplicação em sistemas de liberação colôn-específica de fármacos⁸¹.

De acordo com a natureza do amido, o AR pode ser dividido em 4 subtipos, sendo o AR tipo 1 fisicamente inacessível à digestão devido seu aprisionamento na matriz; o AR tipo 2 que não é gelatinizado, o AR tipo 3 que é o amido retrogradado e o AR tipo 4 que é o amido quimicamente modificado⁸².

Devido à sua estabilidade térmica e baixa solubilidade, o amido retrogradado (AR tipo 3) tem despertado grande interesse⁸³⁻⁸⁵. Sua obtenção se dá através do processo de retrogradação, iniciando-se com a etapa de gelatinização, na qual a estrutura semicristalina do amido torna-se amorfa pelo aquecimento em excesso de água, seguido por ciclos térmicos de armazenamento e resfriamento para a recristalização lenta dos componentes do amido em estruturas tridimensionais mais organizadas⁷⁶, que ocorre pela formação de ligações de hidrogênio e forças de Van Der Waals inter e intramoleculares, no intuito de se alcançar uma forma metaestável de mais baixa energia livre⁸⁶, (Figura 10).



Figura 10. Processo esquemático da obtenção do amido retrogradado.

A alta amilose (amido modificado composto por 70% de amilose) tem sido considerada o material preferido para obtenção de AR^{65,87}, uma vez que é responsável pela formação de uma matriz amorfa onde os cristalitos permanecem embebidos e, então, protegidos da degradação enzimática.

Dispersões filmógenas com elevado teor de AR (~96%) foram obtidas por Meneguín e colaboradores⁶⁵ a partir da retrogradação de alta amilose na presença de pectina por meio de ciclos térmicos alternados a 4 °C e 30 °C durante 16 dias, sendo 2 dias em cada temperatura. Filmes de revestimento foram obtidos pela evaporação do

solvente dessas dispersões retrogradadas, dando origem a filmes livres com propriedades mecânicas (resistência à perfuração e alongamento durante a perfuração) e de barreira (permeabilidade ao vapor d'água) adequadas. Além disso, esses filmes demonstraram ser excelentes candidatos para a liberação cólon-específica de fármacos, uma vez que os mesmos se mostraram altamente resistentes contra a degradação quando incubados com α -amilase pancreática, além de terem exibido baixa dissolução (%) em meio ácido.

Recife⁸⁸ em estudos com comprimidos matriciais de amido retrogradado avaliou a influência do método de retrogradação nas propriedades físico-químicas e de liberação do diclofenaco de sódio, concluindo que ciclos mais curtos (8 dias ao invés de 16) e isotérmicos (4 °C) levam à obtenção de materiais com propriedades semelhantes, o que representa a possibilidade de um processo mais simples e curto e, conseqüentemente, com custos reduzidos. Em outro estudo com comprimidos obtidos a partir de géis de amido de milho ceroso retrogradado para liberação controlada da teofilina, foi observado que o processo de retrogradação levou à redução do tamanho dos poros dos géis, bem como à diminuição das propriedades de intumescimento em meio contendo enzimas. Esses efeitos contribuíram para a resistência contra a erosão enzimática e o prolongamento das taxas de liberação da teofilina⁸⁹.

Em estudos recentes, Cardoso⁹⁰ obteve com sucesso hidrogéis e micropartículas a base de misturas de goma gelana e amido retrogradado através dos métodos de geleificação ionotrópica (Al^{3+}) e dupla reticulação (Al^{3+} /glutaraldeído), e verificou que os sistemas apresentaram reduzidas taxas de liberação do fármaco em meio ácido e o significativo controle da liberação em pH 7,4, indicando o potencial do sistema para liberação cólon específica de fármacos. É importante ressaltar que o amido retrogradado, inicialmente explorado pela área alimentícia, também é bastante utilizado para fins nutricionais e terapêuticos, como para prevenção da *Diabetes mellitus* tipo 2, melhoria da saúde intestinal, saciedade, redução da glicemia⁹¹,

além da diminuição dos níveis de colesterol e triglicérides⁹².

Amini e colaboradores⁹³ também sugerem seu uso como um composto bioativo na prevenção do câncer colorectal, uma vez que o desenvolvimento deste tipo específico de patologia está bastante relacionado com a dieta. Estudos anteriores revelaram que o butirato (ácido graxo de cadeia curta), o principal produto de fermentação no cólon, possui atividade supressora da proliferação de células tumorais e o consumo de amido resistente eleva o conteúdo de ácido butírico.

Em face ao exposto, conclui-se que a modificação do amido pode originar materiais com diferentes propriedades físico-químicas, as quais podem se adequar a diferentes necessidades terapêuticas e levar à obtenção de sistemas de liberação prolongada de fármacos bem como propiciar a vetorização de fármacos para o cólon.

1.5. Quitina e Quitosana

A quitina é o polissacarídeo extraído do exoesqueleto de crustáceos e resíduos da indústria de pesca, utilizada para o preparo da quitosana. As cascas secas de crustáceos possuem em torno de 15-20% e resíduos de lula e molusco contém de 35-40% de quitina⁹⁴, constituindo um rejeito da indústria da pesca abundante e de baixo custo. A quitina também é encontrada na parede celular de fungos e outros micro-organismos, porém, o processo de extração a partir dessas fontes é de custo elevado e de difícil extração⁹⁵. Após extraída, a quitina é submetida a tratamentos ácidos e básicos, os quais retiram o conteúdo mineral das cascas, promovem desproteínização e causam desacetilações brandas. Para obter a quitosana, a quitina deve ser processada em solução de hidróxido de sódio 40%, em temperatura de 120 °C durante três horas⁹⁶.

A quitina é um polímero linear, com unidades repetitivas de um dissacarídeo formado por β -(1 \rightarrow 4) - 2-amino-2-desoxi-D-glicose e β -(1 \rightarrow 4) -2-acetamida-2-desoxi-D-glicose, unidos por ligação glicosídica⁹⁷, encontrada na natureza como um material rígido, anelástico e esbranquiçado. A

estrutura química da quitina é representada na Figura 11.

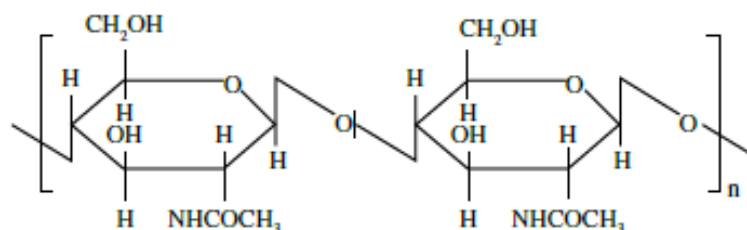


Figura 11. Estrutura química da quitina⁹⁶.

A quitosana é originada a partir da modificação química da quitina, através de uma

reação de desacetilação parcial (Figura 12), geralmente por tratamento alcalino⁹⁶.

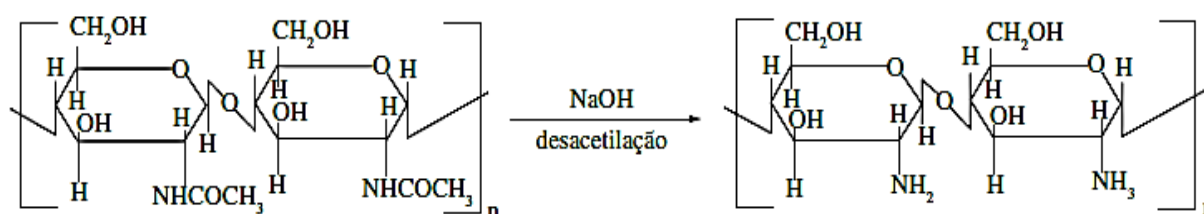


Figura 12. Reação de desacetilação da quitina, originando a quitosana⁹⁶.

A quitosana, cuja estrutura química é representada na Figura 13, é constituída por unidades de β - (1,4)-2-amino-2-desóxi-D-

glicopirano, com menores números de unidades de β -(1-4)-2- acetamido-2-desóxi-D-glicose⁹⁸.

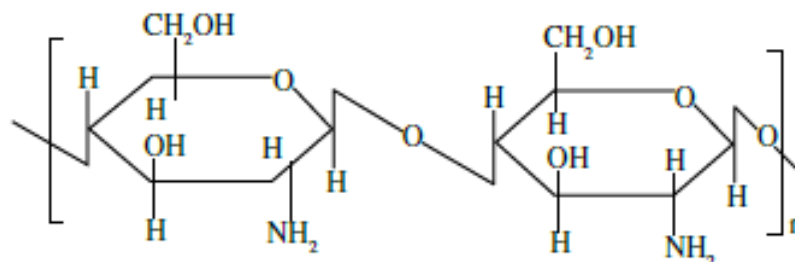


Figura 13. Estrutura química da quitosana⁹⁶.

A quitosana pode ser preparada em forma de filme, permitindo sua utilização como curativo no tratamento de queimaduras. Este material é degradado por uma enzima presente na pele, a lisozima, o que anula a necessidade da retirada do mesmo, quando utilizado como curativo e por ser permeável à água e ao oxigênio, auxilia no processo de cicatrização. Além disso, a quitosana também pode ser utilizada em odontologia, na forma de gel, para diversos tipos de tratamento, inclusive para preenchimento ósseo, regeneração óssea

periodontal⁹⁹ e preenchimento de bolsas periodontais¹⁰⁰.

Sua composição química, rica em amins primárias livres leva à atividade antimicrobiana contra fungos e bactérias. Assim, a quitosana pode ser utilizada para tratar a superfície de sementes, inibindo a ação de fungos, e como cobertura comestível para frutos, além de manter a qualidade dos alimentos por evitar a perda de água e retardar o amadurecimento¹⁰⁰. Na área farmacêutica, pode ser utilizada para liberação de fármacos para uso nasal,

oral, parenteral e transdérmico⁹⁹. Na área alimentícia é utilizada também em formulações para aumentar a saciedade, diminuir o colesterol e absorver a gordura ingerida na alimentação. Além das atividades descritas, a capacidade de inibição de células tumorais, ação hipocolesterolêmica e hemostática, também já foram relatadas⁹⁸.

A quitosana é degradada pela enzima lisozima, pela hidrólise das ligações glicosídicas do polímero. A degradação é dependente do grau de desacetilação e cristalinidade da quitosana, sendo que quanto maior sua desacetilação, maior a degradação, porém, sua degradação é lenta, em torno de meses⁹⁷.

Quanto à toxicidade, a quitosana tem se demonstrado atóxica⁹⁹, e fatores de genotoxicidade não foram detectados, sendo esse um fator essencial para sua utilização em humanos, sem causar riscos à saúde⁹⁶. Porém, em períodos longos de utilização como suplemento alimentar para ratos, foi detectado o bloqueio da absorção de vitaminas lipossolúveis e cálcio, acarretando retardo do

crescimento, disfunções ósseas e deficiências vitamínicas. A DL₅₀ em ratos é de 16 g/kg¹⁰¹.

1.6. Goma Gelana

Desenvolvida pela empresa Kelco em 1978, a goma gelana (GG) nativa é um exopolissacarídeo linear aniônico hidrofílico de elevado peso molecular sintetizado por fermentação aeróbica pelo micro-organismo *Sphingomonas elodea*¹⁰², também conhecido como *Auromonas elodea* ou *Pseudomonas elodea*^{103,107}. A forma nativa é estruturalmente constituída por unidades repetidas de β-1,3-D-glicose, β-1,4-D-ácido glucurônico, β-1,4-D-glicose e α-1,4-L-ramnose (Figura 14)^{106,108}. Seus grupos 2-acila e 6-gliceril são removidos pela reação de hidrólise alcalina, em elevadas temperaturas, originando a GG de baixo grau de acetilação (Figura 15), comercialmente conhecida como Gelrite® ou Kelcogel®, de uso nas áreas alimentícia e farmacêutica em variados tipos de produtos^{102,106,109,110}.

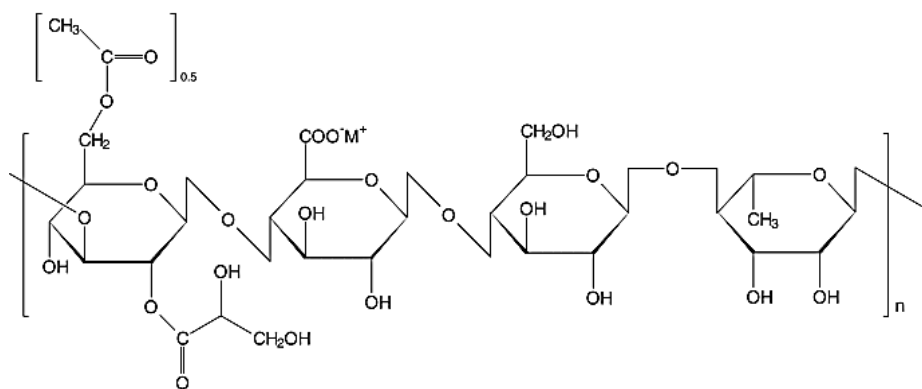


Figura 14. Estrutura química da forma nativa da goma gelana (baixa acetilação) (Adaptado de Mao, 2000)¹¹¹.

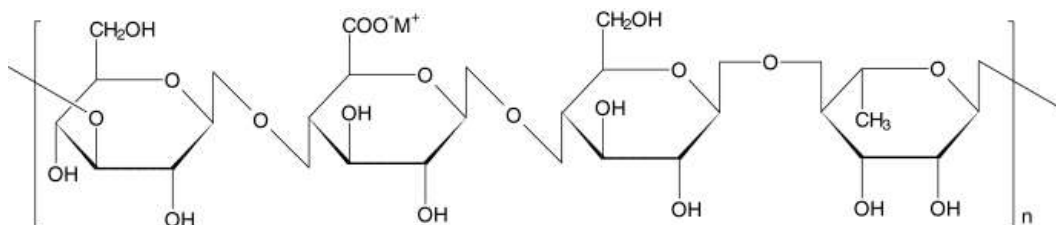


Figura 15. Estrutura química da forma deacetilada da goma gelana (Adaptado de Mao, 2000)¹¹¹.

Sua característica hidrofílica e elevada capacidade de geleificação na presença de cátions di- ou trivalentes tem sido muito explorada para obtenção de novos sistemas para liberação controlada de fármacos^{119,120}. Algumas de suas características, tais como atoxicidade, biodegradabilidade, baixo custo, propriedades mucoadesivas e degradação específica pela microbiota colônica¹⁰⁵, a tornam um polissacarídeo atrativo e bastante promissor para o *design* de diferentes formas farmacêuticas.

A utilização da GG tem aumentado significativamente nos últimos anos, pois possui uma ampla aplicabilidade nas indústrias de alimentos e farmacêutica, e mais atualmente também na área da medicina regenerativa¹⁰⁵. A gelana foi aprovada para uso alimentar em 1988 no Japão, e desperta o interesse de muitos pesquisadores devido à sua propriedade de formar géis transparentes e resistentes a variações de calor e a ambientes ácidos, mesmo quando utilizada em baixas concentrações^{110,120,121}. A gelana utilizada como um aditivo alimentar atua como estabilizante, espessante, excelente gelificante e é capaz de produzir gel com diferentes propriedades de textura. Alguns exemplos clássicos do uso da GG em produtos alimentares são recheios para pães, confeitaria, produtos lácteos, géis sobremesa, glacês, doces e geleias, pudins, molhos, alimentos estruturados, coberturas, entre outros¹⁰⁶.

A GG já possui uma aplicação reconhecida, de longa data, em meios microbiológicos, como alternativa ao ágar¹²² e como meio de crescimento bacteriano, já que seus géis termoestáveis são capazes de suportar longos períodos de incubações e elevadas temperaturas. Nessas aplicações em meios de cultura microbiológicos, características como alta pureza e a claridade do gel são vantagens adicionais que a gelana possui e que a torna um material adequado para essa finalidade¹⁰⁶.

Na área farmacêutica, a crescente utilização da gelana pode ser exemplificada por diversos sistemas de liberação de fármacos descritos na literatura destinados ao tratamento dos mais diversos tipos de patologias, dentre eles estão os

hidrogéis¹¹³, microesferas^{112,117}, microcápsulas^{118,119}, esferas flutuantes¹²³, entre outros.

Recentemente, a gelana tem sido estudada para aplicações biomédicas, mais precisamente na medicina regenerativa. Suas características de biocompatibilidade e biodegradabilidade a tornam um material com grande potencial na regeneração de tecidos e seu uso para o preparo de *scaffolds* tem demonstrado grandes resultados¹²⁴. Estudos recentes mostram que estruturas baseadas em gelana podem ser explorados como biomaterial para regeneração de cartilagens na forma de discos, membranas, fibras e partículas^{105,125}, como *scaffolds* para melhorar a capacidade de regeneração óssea¹²⁶ ou ainda em forma de *scaffolds* nanofibrosos de blendas com polivinilálcool. É utilizada como matriz para regeneração de tecidos por permitir a diferenciação e proliferação celular.

Assim, polímeros de origem natural, como a gelana, podem oferecer inúmeras vantagens, já que sua semelhança a macromoléculas biológicas, evita o reconhecimento pelo organismo como um corpo estranho¹²⁷. A vantagem na utilização da GG no contexto das aplicações biomédicas fundamenta-se não só pelas suas inúmeras propriedades descritas anteriormente, mas também pela possibilidade de ser utilizada como um sistema injetável, já que possui uma similaridade estrutural com as glicosaminoglicanas presentes no tecido conjuntivo, devido à presença dos resíduos de ácido glucurônico na sua estrutura¹²⁵.

A goma gelana é um dos polissacarídeos de origem natural utilizado como excipiente multifuncional para as mais variadas formas de dosagens farmacêuticas e como aditivos na indústria alimentícia. Suas propriedades particulares a tornam um material versátil, que pode ser modulado de acordo com as necessidades específicas, de modo que possa apresentar uma variedade de aplicações potenciais em áreas importantes como nos domínios da engenharia de tecidos e medicina regenerativa.

1.7. Poli (Ácido Láctico)

O ácido láctico é o monômero utilizado como precursor na síntese do poli (ácido láctico) (PLA). É

um ácido orgânico abundante, de ocorrência natural, usado nas indústrias alimentícia, farmacêutica, cosmética, têxtil, de couro e química¹²⁸. O ácido láctico (2-ácido hidroxipropiônico) é uma das moléculas quirais mais simples, e existe na forma de dois estereoisômeros, L- e D- ácido láctico, que se diferenciam pelo efeito da luz polarizada¹²⁹. O ácido láctico pode ser produzido por síntese química ou fermentação.

A síntese química de ácido láctico é baseada principalmente na hidrólise de lactonitrila, derivado petroquímico, pela ação de ácidos fortes, que fornece a mistura racêmica de ácido láctico D- e L-¹³⁰. No caso de processos biotecnológicos, o ácido láctico pode ser facilmente sintetizado por bactérias, como por exemplo, pelos micro-organismos do gênero *Lactobacillus*, a partir de matéria prima de baixo custo¹³¹. Neste caso, o L-ácido láctico é preferencialmente sintetizado. O interesse na produção fermentativa de ácido láctico tem aumentado devido às perspectivas relacionadas à produção do polímero de ácido láctico, o PLA, que é totalmente biodegradável na natureza, portanto, apresenta um grande apelo ambiental. Outros dois fatores de grande importância são a vantagem da síntese por fermentação em relação à síntese química, por ser um processo de baixo impacto ambiental e alto rendimento e a utilização de produtos provenientes de fontes renováveis de baixo custo como o amido, celulose, cana de açúcar, entre outros, como nutrientes para os micro-organismos que o sintetizam por fermentação¹³².

O PLA é um poliéster alifático (Figura 16), de fórmula química $[(C_3H_4O_2)_n]$. Possui dois estereoisômeros: poli(L-ácido láctico) (PLLA) e o poli(D-ácido láctico) (PDLA), sua mistura racêmica gera o poli(D,L-ácido láctico) (PDLLA)¹³³. O

PDLA e o PLLA são imagens especulares um do outro, ambos opticamente puros e semicristalinos¹³⁴, enquanto o PDLLA é racêmico, amorfo e opticamente inativo¹³⁵.

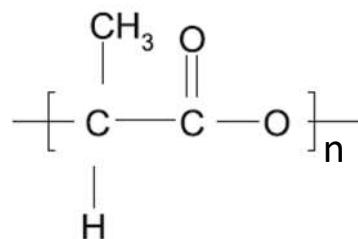


Figura 16. Estrutura química do poli(ácido láctico).

A síntese do PLA pode ocorrer por diversas rotas químicas incluindo policondensação, polimerização direta e polimerização por abertura de anel. As rotas mais utilizadas para a produção do PLA são a policondensação e a polimerização por abertura de anel¹³⁶.

O processo de policondensação é realizado a vácuo, sob alta temperatura e com a utilização de solventes para a extração de água produzida pela reação de condensação. A polimerização via abertura de anel envolve um dímero cíclico de ácido láctico, o lactídeo, na presença de um catalisador. Esse processo gera um polímero de baixa massa molecular. Durante a síntese é possível associar as variáveis de tempo, temperatura e concentração do catalisador o que permite controlar as proporções e as sequências de unidades de D- e L-láctico no polímero final (Figura 17)¹³⁷. A policondensação do ácido láctico resulta em um polímero de baixa massa molecular, enquanto a polimerização por abertura de anel leva a formação de polímeros de maior massa molecular¹³⁸.

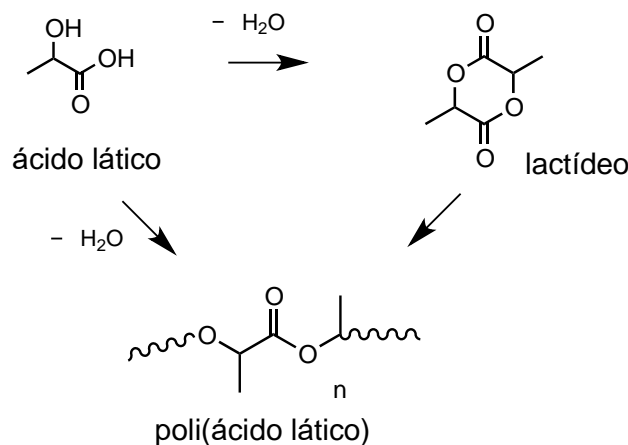


Figura 17. Rotas de síntese do PLA. (Adaptado de Avine)¹³⁷.

Devido às suas propriedades mecânicas, processabilidade termoplástica e propriedades biológicas, como biocompatibilidade e biodegradabilidade, o PLA tem se mostrado um polímero promissor¹³⁹ tanto para substituição de polímeros convencionais no uso cotidiano, devido à sua degradabilidade na natureza, quanto para aplicações biológicas, devido à sua degradabilidade *in vivo*.

As propriedades do PLA dependem dos componentes isoméricos resultantes da quiralidade do ácido láctico, onde os dois centros assimétricos existem de quatro formas diferentes. Essas propriedades podem ser modificadas pela variação dos isômeros (L (+) / D (-)) e a homo (D (-), L (+)), da temperatura de processamento, do tempo de recozimento e da massa molecular¹⁴⁰. O PLA pode ser amorfo ou cristalino dependendo da estereoquímica e de seu histórico térmico. O material totalmente amorfo pode ser sintetizado pelo aumento relativo do isômero D (>20%),

enquanto que o material cristalino é obtido quando a quantidade de D é < que 2%. Esse polímero é relativamente rígido com temperatura de transição vítrea entre 60 °C – 70 °C e a temperatura de fusão entre 170 °C- 180 °C¹³⁹.

Os poliésteres, incluindo o PLA, são polímeros hidroliticamente degradáveis. A hidrólise do PLA, através de quebras de suas ligações ésteres, gera grupos terminais carboxila e hidroxila, conforme representado na Figura 18¹⁴¹. Em organismos vivos, o ácido láctico gerado pela degradação do PLA é incorporado ao ciclo do ácido cítrico, resultando, ao final do processo metabólico, em subprodutos como dióxido de carbono e água¹⁴². As taxas de degradação são determinadas por fatores como o local do implante, massa molar, composição estereoquímica, cristalinidade e morfologia¹⁴³.

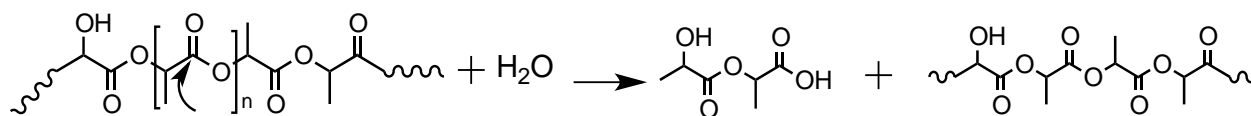


Figura 18. Esquema da degradação hidrolítica do PLA (Rathi, 2014)¹⁴¹.

Devido às suas propriedades, incluindo a natureza não-tóxica dos produtos de degradação, o PLA tem se mostrado atraente para a indústria

biomédica, podendo ser utilizado como material de implante cirúrgico, sistema de liberação de fármacos e também como suporte poroso para o

crescimento de células e tecidos com aplicação na medicina regenerativa¹⁴⁴.

Embora o PLA se mostre um polímero promissor, algumas desvantagens como fraca ductibilidade, taxa de degradação lenta e alta hidrofobicidade, limitam suas aplicações. Desta forma estudos vem sendo realizados com a finalidade de modificar suas propriedades buscando expandir seus domínios de aplicação.

1.8. Policaprolactona

A policaprolactona (PCL) é um poliéster alifático sintetizado pela primeira vez em 1934 pelo grupo do famoso pesquisador americano Van-Natta¹⁴⁵. Em 1958 foi relatada a primeira síntese da PCL descrevendo o mecanismo de reação através da abertura do anel do monômero pela adição de carbonato de potássio, em uma temperatura de 150 °C por 5 horas¹⁴⁶. O processo de obtenção da PCL consiste na polimerização (por abertura do anel) do monômero de ϵ -caprolactona, resultando no produto de condensação de um grupo hidroxílico e um carboxílico, gerando, dentro da mesma molécula, o grupamento poliéster, pertencente à família dos poliésteres alifáticos, representado na Figura 17¹⁴⁷. Existem pelo menos quatro tipos de mecanismos de polimerização, a polimerização aniônica, catiônica, de coordenação e radicalar. Cada método afeta algumas resultantes, como a distribuição de massa molecular, a composição do grupo terminal e da estrutura química do polímero a ser formado, e também se é em bloco, ou randomizado. Estas características, por sua vez, são importantes na definição da permeabilidade, biodegradabilidade e propriedades mecânicas do polímero¹⁴⁸.

A PCL é um polímero hidrofóbico, semicristalino, tenaz, flexível, possui baixa temperatura de transição vítrea (T_g) entre -60 e -70 °C e funde-se a cerca de 60 °C, apresentando boas propriedades mecânicas e grande potencial para uso como biomaterial devido à sua fácil moldabilidade em temperaturas relativamente baixas¹⁴⁹. É solúvel em vários solventes à temperatura ambiente, incluindo tetrahidrofurano, clorofórmio, diclorometano, tetracloreto de carbono, benzeno, tolueno, ciclohexanona, di-hidropirano, e 2-

nitropropano. É pouco solúvel em acetona, 2-butanona, acetato de etila, acetonitrila, e dimetilformamida, e insolúvel em álcoois, éter de petróleo, e dietiléter^{148,150}.

Esse polímero pode ser biodegradado enzimaticamente por fungos e bactérias¹⁵¹, porém, em animais e humanos, devido à falta de enzimas adequadas para isso, a degradação dá-se por hidrólise das ligações ésteres por ação da água, originando produtos na forma de oligômeros, ou monômeros solúveis¹⁵². O período médio de degradação do homopolímero de caprolactona *in vivo* é de 2 a 3 anos^{153,154}. Quando não enzimática, a degradação desse polímero é iniciada na região amorfa no momento em que a água entra em contato com sua superfície, interagindo com os grupos carboxílicos e hidroxilas terminais, até a completa e gradativa difusão por toda a estrutura¹⁵⁵. Esse processo hidrolisa as macromoléculas em oligômeros, e estes em monômeros, os quais se difundem para os arredores do material, caracterizando o processo de erosão. Essa erosão na superfície do material permite a entrada de uma quantidade maior de água no interior do polímero, acelerando o processo de degradação¹⁵⁰.

A liberação rápida dos produtos de sua degradação como oligômeros e subprodutos ácidos, pode resultar em reações inflamatórias *in vivo*. Nestes casos, se o tecido circundante não for capaz de tamponar a alteração do pH devido à má vascularização ou baixa atividade metabólica, podem ocorrer distúrbios temporários, como, por exemplo, aumento da pressão osmótica através da acumulação de fluído locais, em casos de degradação rápida¹⁵⁶.

O processo de biodegradação pode ser modulado de diversas formas, sendo a mais comum, a síntese de copolímeros, isto é, a associação da PCL com outros polímeros. Em geral, se associa com outras lactonas quando se quer estender o período de degradação¹⁵⁷, ou adicionado de um DL-lactídio, por exemplo, a fim de se encurtar esse período, ou com outros polímeros para obter comportamentos específicos para a finalidade desejada¹⁴⁸.

A PCL também tem a capacidade de formar misturas compatíveis com outros polímeros, o que pode afetar a cinética de degradação e propiciar o preparo de materiais com perfis de liberação de fármacos desejados¹⁵⁰. Estes atributos conduzem sua aplicação no preparo de sistemas de liberação como, por exemplo, em forma de microesferas ou nanoesferas¹⁵⁸. Diversos trabalhos relatam a pesquisa com liberação de fármacos a partir da PCL. Exemplos são a liberação de papaverina¹⁵⁹ ou proteínas¹⁶⁰ a partir de microesferas de PCL e a liberação de tamoxifeno a partir de nanopartículas de PCL¹⁶¹. Porém, uma das principais áreas de estudo ou aplicação da PCL na medicina é no desenvolvimento de *scaffolds* para regeneração tecidual em ossos¹⁶²⁻¹⁶⁴, cartilagens¹⁶⁵⁻¹⁶⁷, vasos sanguíneos^{168,169}, peles^{170,172} e nervos^{173,174}. Para estas aplicações são frequentemente descritas as técnicas de copolimerização ou de modificação química da superfície do *scaffold*, que mantêm as propriedades do material, alterando apenas sua superfície, para melhorar a biocompatibilidade¹⁷⁵.

O aumento das linhas de pesquisas em PCL e seus derivados reflete a versatilidade deste polímero e indica uma tendência de aumento de suas aplicações não só na área onde este é usado em

substituição aos polímeros convencionais, mas também com grande potencial para as áreas médica e farmacêutica.

CONCLUSÕES

De forma geral, os polímeros discutidos apresentam potencial para aplicações em diversas áreas que incluem desde o preparo de novos materiais para substituição de polímeros convencionais, até materiais para aplicação médica e farmacêutica. Características como biocompatibilidade e moldabilidade são essenciais para suas aplicações nas áreas discutidas neste texto e a questão de serem, em sua maioria, provenientes de recursos renováveis é vantajosa no sentido da disponibilidade e baixo custo dos mesmos. Apesar do baixo volume desses materiais em formas disponíveis comercialmente, muitas pesquisas encontram-se atualmente focadas no desenvolvimento de produtos neles baseados, na tentativa, e com boas perspectivas, conforme indicado pelos trabalhos aqui descritos, de aumentar a gama de suas aplicações.

REFERÊNCIAS

- [1] S. M. Willerth, S. E. Sakiyama-Elbert, Combining stem cells and biomaterial scaffolds for constructing tissues and cell delivery. Melton, D. Stem Book. Harvard Stem Cell Institute, Massachusetts. Massachusetts General Hospital, 2013. Disponível em <http://www.stembook.org/about.html>
- [2] S. N. Lakshmi, T. L. Cato, Biodegradable polymers as biomaterials, *Progr. Polym. Sci.*, **2007**, *32*, 762-798.
- [3] B. D Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons, Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine, Elsevier Inc.: Oxford, 2014.
- [4] M. W. J. Mosesson, Fibrinogen and fibrin structure and functions, *J. Thromb. Haemost.*, **2005**, *3*, 1894-1904.

- [5] Z. Yang, I. Mochalkin, R. F. Doolittle, A model of fibrin formation based on crystal structures of fibrinogen and fibrin fragments complexed with synthetic peptides, *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2000**, *97*, 14156-14161.
- [6] A. H. Henschen-Edman, Fibrinogen non-inherited heterogeneity and its relationship to function in health and disease, *Ann. N. Y. Acad Sci.*, **2001**, *936*, 580-593.
- [7] R. A. Burton, G. Tsurupa, L. Medved, N. Tjandra, Identification of an ordered compact structure within the recombinant bovine fibrinogen alphaC-domain fragment by NMR, *Biochemistry*, **2006**, *45*, 2257-2266.
- [8] G. Tsurupa, R. R. Hantgan, R. A. Burton, I. Pechik, N. Tjandra, L. Medved, Structure, stability, and interaction of the fibrin(ogen) alphaC-domains, *Biochemistry*, **2009**, *48*, 12191-12201.
- [9] T. Riedel, J. Suttner, E. Brynda, M. Houska, L. Medved, J. E. Dyr, Fibrinopeptides A and B release in the process of surface fibrin formation, *Blood*, **2011**, *117*, 1700-1706.
- [10] K. F. Standeven, A. M. Carter, P. J. Grant, J. W. Weisel, I. Chernysh, L. Masova, S. T., Lord, Functional analysis of fibrin {gamma}-chain cross-linking by activated factor XIII: determination of a cross-linking pattern that maximizes clot stiffness, *Blood*, **2007**, *110*, 902-907.
- [11] P.A. Janmey, J. P. Winer, J. W. Weisel, Fibrin gels and their clinical and bioengineering applications, *J. R. Soc. Interface*, **2009**, *6*, 1-10.
- [12] W. D. Spotnitz, Fibrin Sealant: The Only Approved Hemostat, Sealant, and Adhesive—a Laboratory and Clinical Perspective, *ISRN Surgery*, **2014**, 1-28.
- [13] S. Bergel, Über die Wirkung des Fibrins, *Dtsch. Med. Wochenschr.*, **1909**, *35*, 663-665.
- [14] J. Z. Young, P. B. Medawar, Fibrin suture of peripheral nerves: measurement of the rate of regeneration, *The Lancet.*, **1940**, *236*, 126-128.
- [15] D. M. Albala, J. H. Lawson, Recent clinical and investigational applications of fibrin sealant in selected surgical specialties, *J. Am. Coll. Surg.*, **2006**, *202*, 685-697.
- [16] E. M. D. Mooney, C. M. D. Loh, L. L. Q. M. D. Pu, The use of fibrin glue in plastic surgery, *Plast. Reconstr. Surg.*, **2009**, *124*, 989-992.
- [17] M. Yeboah, FDA approves first biodegradable sealant patch for cardiovascular surgery, Tech. Rep. 2010, FDA News Release.
- [18] S. Patel, E. C. Rodriguez-Merchan, F. S. Haddad, The use of fibrin glue in surgery of the knee, *J. Bone, Joint Surg.*, **2010**, *92*, 1325-1331.
- [19] H. Wang, L. Shan, H. Zeng, M. Sum, Y. Hua, Z. Cai, Is fibrin sealant effective and safe in total knee arthroplasty? A meta-analysis of randomized trials, *J. Orthop. Surg. Res.*, **2014**, *9*, 1-8.

- [20] M. Gogulanathan, P. Elavenil, A. Gnanam, V. B. Krishnakumar Raja, Evaluation of fibrin sealant as a wound closure agent in mandibular third molar surgery—a prospective, randomized controlled clinical trial, *Int. J. Oral Maxillof. Surg.*, **2015**, *44*, 871-875.
- [21] R. M. Brown, Cellulose structure and biosynthesis: What is in store for the 21st century?, *J. Polym. Sci.*, **2004**, *42*, 487-495.
- [22] S. Tanskul, K. Amornthatree, N. Jaturonlak, A new cellulose-producing bacterium, *Rhodococcus* sp. MI 2: Screening and optimization of culture conditions, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *92*, 421-428.
- [23] I. A. N. Donini, D. T. B de Salvi, F. K. Fukumoto, W. R. Lustri, H. S. Barud, R. Marchetto, Y. Messaddeq, S. J. L. Ribeiro, Biossíntese e recentes avanços na produção de celulose bacteriana, *Eclét. Quím.*, **2010**, *35*, 165-178.
- [24] Y. H. P. Zhang, Reviving the carbohydrate economy via multi-product lignocellulose biorefineries, *J. Ind. Microbiol. Biot.*, **2015**, *35*, 367-375.
- [25] L. Fu, J. Zhang, G. Yang, Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *92*, 1432-1442.
- [26] S. C. Lazarini, R. Aquino, A. C. Amaral, F. A. A. Corbi, P. P. Corbi, H. S. Barud, W. R. Lustri, Characterization of bilayer bacterial cellulose membranes with different fiber densities: a promising system for controlled release of the antibiotic ceftriaxone, *Cellulose*, **2016**, *23*, 737-748.
- [27] M. Ul-Islam, J. H. Ha, T. Khan, J. K. Park, Effects of glucuronic acid oligomers on the production, structure and properties of bacterial cellulose, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *92*, 360-366.
- [28] D. Klemm, B. Heublein, H. P. Fink, A. Bohn, Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material, *Angew Chem. Int. Edit.*, **2005**, *44*, 3358-3393.
- [29] M. Scherner, S. Reutter, D. Klemm, A. Sterner-Kock, M. Guschlbauer, T. Richter, G. Langebartels, N. Madershahian, T. Wahlers, J. Wippermann, In vivo application of tissue-engineered blood vessels of bacterial cellulose as small arterial substitutes: proof of concept?, *J. Surg. Res.*, **2014**, *189*, 340-347.
- [30] A. Pietak, S. Korte, E. Tan, A. Downard, M.P. Staiger, Atomic force microscopy characterization of the surface wettability of natural fibres, *Appl. Surf. Sci.*, **2007**, *253*, 3627-3635.
- [31] M. Ul-Islam, T. Khan, J. K. Park, Water holding and release properties of bacterial cellulose obtained by in situ and ex situ modification, *Carbohydr. Polym.*, **2012**, *88*, 596-603.
- [32] N. Shah, M. Ul-Islam, W. A. Khattak, J. K. Park, Overview of bacterial cellulose composites: A multipurpose advanced material, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *98*, 1585-1598.
- [33] R. Mayer, P. Ross, H. Weinhouse, D. Amikam, G. Volman, P. Ohana, R. D. Calhoon, H. C. Wong, A. W. Emerick, M. P. Benziman, Polypeptide composition of bacterial cyclic diguanylic acid-dependent cellulose synthase and the occurrence of immunologically crossreacting proteins in higher plants, *Natl. Acad. Sci. USA*, **1991**, *88*, 5472-5476.

- [34] M. Poletto, H. L. O. Junior, eds.; W. R. Lustri, H. G. de O. Barud, H. S. Barud, M. F. S. Peres, J. Gutierrez, A. Tercjak, O. B. de Oliveira, S. J. L. Ribeiro, *Microbial Cellulose Biosynthesis Mechanisms and Medical Applications*, InTechn (2015) cap. 6.
- [35] M. Martson, J. Viljanto, T. Hurne, P. Laippala, P. Saukko, Is cellulose sponge degradable or stable as implantation material? An in vivo subcutaneous study in the rat, *Biomaterials*, **1989**, *20*, 1989-1995.
- [36] V. A. Oliveira, C. R. Rambo, L. M. Porto, Production and in vitro degradation of bacterial cellulose tubular structures, *Polímeros*, **2013**, *23*, 559-564.
- [37] H. Bäckdahl, G. Helenius, A. Bodin, U. Nannmark, B. R. Johansson, B. Risberg, P. Gatenholm, Mechanical properties of bacterial cellulose and interactions with smooth muscle cells, *Biomaterials*, **2006**, *27*, 2141-2149.
- [38] N. Chiaoprakobkij, N. Sanchavanakit, K. Subbalekha, P. Pavasant, M. Phisalaphong, Characterization and biocompatibility of bacterial cellulose/alginate composite sponges with human keratinocytes and gingival fibroblasts, *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *85*, 548-553.
- [39] W. C. Lin, C. C. Lien, H. J. Yeh, C. M. Yu, S. H. Hsu, Bacterial cellulose and bacterial cellulose-chitosan membranes for wound dressing applications, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *94*, 603-611.
- [40] D. O. S. Recouvreux, C. R. Rambo, F. V. Berti, C. A. Carminatti, R. V. Antônio, L. M. Porto, Novel three-dimensional cocoon-like hydrogels for soft tissue regeneration, *Mater. Sci. Eng. C.*, **2011**, *31*, 151-157.
- [41] H. S. Barud, *Preparo e caracterização de novos compósitos de celulose bacteriana*. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2006.
- [42] J. M. Dugan, J. E. Gough, S. J. Eichhorn, Bacterial cellulose scaffolds and cellulose nanowhiskers for tissue engineering, *Nanomedicine UK.*, **2013**, *8*, 287-298.
- [43] M. M. Abeer, M. C. I. M. Amin, C. J. Martin, A review of bacterial cellulose-based drug delivery systems: their biochemistry, current approaches and future prospects, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2014**, *66*, 1047-1061.
- [44] Y. L. Lam, S. Muniyandy, H. Kamaruddin, A. Mansor, P. Janarthanan, Radiation cross-linked carboxymethyl sago pulp hydrogels loaded with ciprofloxacin: Influence of irradiation on gel fraction, entrapped drug and in vitro release, *Radiation Phys. Chem.*, **2015**, *106*, 213-222.
- [45] D. Mohnen, Pectin structure and biosynthesis, *Curr. Opin. Plant Biol.*, **2008**, *11*, 266-277.
- [46] W. G. T. Willats, J. P. Knox, J. D. Mikkelsen, Pectin: new insights into an old polymer are starting to gel, *Trends Food Sci. Tech.*, **2006**, *17*, 97-104.
- [47] C. Rolin, R. L. Whistler, J. N. BeMiller, eds, Pectin, In *Industrial gums: polysaccharides and their derivatives*, Academic Press: London, 3rd edn., 1993.
- [48] G. A. Morris, M. C. Ralet, E. Bonnin, J. F. Thibault, S. E. Harding, Physical characterisation of the rhamnogalacturonan and homogalacturonan fractions of sugar beet (*Beta vulgaris*) pectin, *Carbohydr. Polym.*, **2010**, *82*, 1161-1167.

- [49] Z. K. Mukhiddinov, D. K. Khalikov, F. T. Abdusamiev, C. C. Avloev, Isolation and structural characterization of a pectin homo and rhamnogalacturonan, *Talanta*, **2000**, *53*, 171-176.
- [50] T. Katav, L. Liu, T. Traitel, R. Goldbart, M. Wolfson, J. Kost, Modified pectin-based carrier for gene delivery: Cellular barriers in gene delivery course, *J. Control. Release*, **2008**, *130*, 183-191.
- [51] A. Nakamura, H. Furuta, H. Maeda, T. Takao, Y. Nagamatsu, Structural Studies by Stepwise Enzymatic Degradation of the Main Backbone of Soybean Soluble Polysaccharides Consisting of Galacturonan and Rhamnogalacturonan, *Biosci Biotech Bioch.*, **2002**, *66*, 1301-1313.
- [52] M. A. Rodriguez-Carvajal, C. H. Penhoat, K. Mazeau, T. Doco, S. Pérez, The three-dimensional structure of the mega-oligosaccharide rhamnogalacturonan II monomer: a combined molecular modeling and NMR investigation, *Carbohydr. Res.*, **2003**, *338*, 651-671.
- [53] G. B. Seymour, J. P. Knox, Pectins and their manipulation, Blackwell: Oxford, 2002.
- [54] F. Munarin, M. C. Tanzi, P. Petrini, Advances in biomedical applications of pectin gels, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2012**, *51*, 681-689.
- [55] M. A. O'Neill, D. Warrenfeltz, K. Kates, P. Pellerin, T. Doco, A. G. Darvill, A. Peter, Rhamnogalacturonan-II, a Pectic Polysaccharide in the Walls of Growing Plant Cell, Forms a Dimer That Is Covalently Cross-linked by a Borate Ester in vitro conditions for the formation and hydrolysis of the dimer, *J. Biol. Chem.*, **1996**, *271*, 22923-22930.
- [56] J. Zandleven, G. Beldman, M. Bosveld, H. A. Schols, A. G. J. Voragen, Enzymatic degradation studies of xylogalacturonans from apple and potato, using xylogalacturonan hydrolase, *Carbohydr. Polym.*, **2006**, *65*, 495-503.
- [57] L. Liu, M. L. Fishman, J. Kost, K. B. Hicks, Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route, *Biomaterials*. *24* (2003) 3333-3343.
- [58] A. M. F. Lima, V. Soldi, R. Borsali, Dynamic light scattering and viscosimetry of aqueous solutions of pectin, sodium alginate and their mixtures: effects of added salt, concentration, counterions, temperature and chelating agente, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2009**, *20*, 1705-1714.
- [59] E. N. Fissore, A. M. Rojas, L. N. Gerschenson, P. A. Williams, Butternut and beetroot pectins: Characterization and functional properties, *Food Hydrocolloid.*, **2013**, *31*, 172-182.
- [60] G. A. Morris, M. S. Kök, S. E. Harding, G. G. Adams, Polysaccharide drug delivery systems based on pectin and chitosan, *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.*, **2010**, *27*, 257-284.
- [61] J. P. Souto-Maior, A. V. Reis, L. N. Pedreiro, O. A. Cavalcanti, Phosphated pectin application in the development of films for drug delivery systems: Evaluation of permeability properties and swelling, *Ver. Bras. Cienc. Farm.*, **2008**, *44*, 203-213.
- [62] N. Thirawong, J. Nunthanid, S. Puttipipatkachorn, P. Sriamornsak, Mucoadhesive properties of various pectins on gastrointestinal mucosa: An in vitro evaluation using texture analyzer, *Eur. J. Pharm Biopharm.*, **2007**, *67*, 132-140.

- [63] J. W. Lee, J. H. Park, J. R. Robinson, Bioadhesive-based dosage forms: the next generation, *J. Pharm. Sci.*, **2000**, *89*, 850-866.
- [64] A. B. Meneguim, B. S. F. Cury, R. C. Evangelista, Films from resistant starch-pectin dispersions intended for colonic drug delivery, *Carbohydr. Polym.*, **2014**, *99*, 140-149.
- [65] V. R. Sinha, R. Kumria, Polysaccharides in colon-specific drug delivery, *Int. J. Pharm.*, **2001**, *224*, 19-38.
- [66] G. A. Soares, A. D. D. Castro, B. S. F. Cury, R. C. Evangelista, Blends of cross-linked high amylose starch/pectin loaded with diclofenac, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *91*, 135-142.
- [67] L. Liu, Y. J. Won, P. H. Cooke, D. R. Coffin, M. L. Fishman, K. B. Hicks, P. X. Ma, Pectin/poly(lactide-co-glycolide) composite matrices for biomedical applications, *Biomaterials*, **2004**, *25*, 3201-3210.
- [68] R. K. Dutta, S. Sahu, Development of oxaliplatin encapsulated in magnetic nanocarriers of pectin as a potential targeted drug delivery for cancer therapy, *Results Pharm. Sci.*, **2012**, *2*, 38-45.
- [69] M. Morra, C. Cassinelli, G. Cascardo, Effects on Interfacial Properties and Cell Adhesion of Surface Modification by Pectic Hairy Regions, *Biomacromolecules*, **2004**, *5*, 2094-2104.
- [70] N. Ninan, M. Muthiah, I. Park, A. Elain, S. Thomas, Y. Grohens, Pectin/carboxymethyl cellulose/microfibrillated cellulose composite scaffolds for tissue engineering, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *98*, 877-885.
- [71] C. Chen, M. Sheu, T. Chen, Y. Wang, W. Hou, D. Liu, T. Chung, Y. Liang, Suppression of endotoxin-induced proinflammatory responses by citrus pectin through blocking LPS signaling pathways, *Biochem. Pharmacol.*, **2006**, *72*, 1001-1009.
- [72] H. Salman, M. Bergman, M. Djaldetti, J. Orlin, H. Bessler, Citrus pectin affects cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells, *Biomed. Pharmacother.*, **2008**, *62*, 579-582.
- [73] M. Rinaudo, Physicochemical properties of pectins in solution and gel states, *Progress in Biotechnology*, **1996**, *14*, 21-33.
- [74] J. Zhu, S. Zhang, B. Zhang, D. Qiao, H. Pu, S. Liu, L. Li, Structural Features and Thermal Property of Propionylated Starches With Different Amylose/Amylopectin Ratio, *Int. J. Biol. Macromolec.*, **2017**, *97*, 123-130.
- [75] G. F. Perotti, J. Tronto, M. A. Bizeto, C.M.S. Izumi, M. L. A. Temperini, A. B. Lugão, D. F. Parra, V.R.L. Constantino, Biopolymer-Clay Nanocomposites: Cassava Starch and Synthetic Clay Cast Films, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2014**, *25*, 320-330.
- [76] A. C. Dona, G. Pages, R. G. Gilbert, P. W. Kuchel, Digestion of starch: In vivo and in vitro kinetic models used to characterise oligosaccharide or glucose release, *Carbohydr. Polym.*, **2010**, *80*, 599-617.
- [77] S. Ball, H. P. Guan, M. James, A. Myers, P. Keeling, G. Mouille, From glycogen to amylopectin: a model for the biogenesis of the plant starch granule, *Cell.*, **1996**, *86*, 349-352.

- [78] D. Li, B. Liu, F. Yang, X. Wang, H. Shen, D. Wu, Preparation of uniform starch microcapsules by premix membrane emulsion for controlled release of avermectin, *Carbohydr. Polym.*, **2016**, *136*, 341-349.
- [79] V. Rana, P. Rai, A.K. Tiwary, R.S. Singh, J.F. Kennedy, C.J. Knill, Modified gums: Approaches and applications in drug delivery, *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *83*, 1031-1047.
- [80] W. Błaszczaka, A. Bucinski, A. R. Górecki, In vitro release of theophylline from starch-based matrices prepared via high hydrostatic pressure treatment and autoclaving, *Carbohydr. Polym.*, **2014**, *117*, 25-33.
- [81] A. K. Htoon, S. Uthayakumaran, U. Piyasiri, A. M. Appelqvist, A. López-Rubio, E. P. Gilbert, R. Mulder, The effect of acid dextrinisation on enzyme-resistant starch content in extruded maize starch, *J. Food Chem.*, **2010**, *120*, 140-149.
- [82] S. G. Haralampu, Resistant starch-a review of the physical properties and biological impact of RS₃, *Carbohydr. Polym.*, **2000**, *41*, 285-292.
- [83] A. Dimantov, E. Kesselman, E. Shimoni, Surface characterization and dissolution properties of high amylose corn starch-pectin coatings, *Food Hydrocolloid.*, **2004**, *18*, 29-37.
- [84] R. C. Eerlingen, M. Crombez, J. A. Delcour, Enzyme-Resistant Starch. I. Quantitative and Qualitative Influence of Incubation Time and Temperature of Autoclaved Starch on Resistant Starch Formation, *Cereal Chem.*, **1993**, *70*, 339-344.
- [85] D. Sievert, Y. Pomeranz, Enzyme-Resistant Starch. I. Characterization and Evaluation by Enzymatic, Thermoanalytical, and Microscopic Methods, *Cereal Chem.*, **1989**, *66*, 342-347.
- [86] H. Liu, L. Yu, L. Chen, L. Li, Retrogradation of corn starch after thermal treatment at different temperatures, *Carbohydr. Polym.*, **2007**, *69*, 756-762.
- [87] M. L. Fishman, D. R. Coffin, J. J. Unruh, T. Ly, Pectin/starch/glycerol films: blends or composites, *J. Macromol. Sci.-Pure Appl. Chem.*, **1996**, *33*, 639-654.
- [88] A. C. D. Recife. *Amido retrogradado como excipiente de comprimidos para liberação controlada de fármacos: obtenção e caracterização*. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2013.
- [89] H. S. Yoon, J. H. Lee, S. T. Lim, Utilization of retrograded waxy maize starch gels as tablet matrix for controlled release of theophylline, *Carbohydr. Polym.*, **2009**, *76*, 449-453.
- [90] V. M. O. Cardoso. *Síntese e caracterização de hidrogéis de amido retrogradado e goma gelana utilizados como matriz em sistemas de liberação colón específica de fármacos*. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2014.
- [91] Y. C. Shi, C. C. Maningat, *Resistant Starch – Sources, Applications and Health Benefits*, John Wiley & Sons, New York, 2013.
- [92] Z. Zhou, F. Wang, X. Ren, Y. Wang, C. Blanchard, Resistant starch manipulated hyperglycemia/hyperlipidemia and related genes expression in diabetic rats, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2015**, *75*, 316-321.

- [93] A. Amini, L. Khalili, A.K. Keshtiban, A. Homayouni, Resistant Starch as a Bioactive Compound in Colorectal Cancer Prevention, R. Watson, V.R. Preedy (eds.), Academic Press, London, 2016.
- [94] S. P. Campana-Filho, D. Britto, E. Curti, F. R. Abreu, M. B. Cardoso, M. V. Battisti, P. C. Sim, R. C. Goy, R. Signini, R. L. Lavall, Extraction, structures and properties of α - AND β -chitin, *Quim. Nova*, **2007**, *30*, 644-650.
- [95] C. Moura, P. Muszinski, C. Schmidt, J. Almeida, L. Pinto, Quitina e quitosana produzidas a partir de resíduos de camarão e siri: avaliação do processo em escala piloto, *Vetor*, **2006**, *16*, 37-45.
- [96] R. Spin-Neto, C. Pavone, R. M. Freitas, R. A. C. Marcantonio, E. Marcantonio-Júnior, Biomateriais à base de quitosana com aplicação médica e odontológica: revisão de literatura, *Rev. Odontol. UNESP*, **2008**, *30*, 155-161.
- [97] M. C. M. Laranjeira, V. T. Fávere, Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico, *Quim. Nova*, **2009**, *32*, 672-678.
- [98] C. Damian, L. H. Beirão, A. Francisco, M. L. P. Espirito-Santo, E. Teixeira, Quitosana: um amino polissacarídeo com características funcionais, *Alim. Nutr.*, **2005**, *16*, 195-205.
- [99] M. Rinaudo, Chitin and chitosan: Properties and applications, *Prog. Polym. Sci.*, **2006**, *31*, 603-632.
- [100] K. B Dias, D. P. Silda, L. A. Ferreira, R. R. Fidelis, J. L Costa, A. L. L. Silva, G. N. Scheidt, Chitinandchitosan: Characteristics, uses and production current perspectives, *J. Biotech Biodivers.*, **2013**, *4*, 184-191.
- [101] H. S. R. C. Silva, K. S. C. R. Santos, E. I. Ferreira, Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços, *Quim. Nova*, **2006**, *29*, 776-785.
- [102] I. Giavasis, L. M. Harvey, B. Mcneil, Gellan gum, *Crit. Rev. Biotechnol.*, **2000**, *20*, 177-211.
- [103] S. M. Hasheminya, J. Dehghannya, An overview on production and applications of gellan biopolymer, *Int. J. Agric. Crop Sci.*, **2013**, *5*, 3016-3019.
- [104] E. R. Morris, K. Nishinari, M. Rinaudo, Gelation of gellan – A review, *Food Hydrocolloid.*, **2012**, *28*, 373-411.
- [105] T. Osmalek, A. Froelich, S. Tasarek, Application of gellan gum in pharmacy and medicine, *Int. J. Pharm.*, **2014**, *466*, 328-340.
- [106] V. D. Prajapati, G. K. Jani, B. Zala, T. A. Khutliwala, An insight into the emerging exopolysaccharide gellan gum as a novel polymer, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *93*, 670-678.
- [107] G. R. Sanderson, Gellan gum, *Food gels*, **1990**, 201-232.
- [108] K. Manjanna, T. P. Kumar, B. Shivakumar, Natural polysaccharide hydrogels as novel excipients for modified drug delivery systems: a review, *Int. J. Chem. Tech. Res.*, **2010**, *2*, 509-525.

- [109] D. M. Kirchmajer, B. Steinhoff, H. Warren, R. Clark, Enhanced gelation properties of purified gellan gum, *Carbohydr. Polym.*, **2014**, *388*, 125-129.
- [110] C. S. F. Picone, R. L. Cunha, Chitosan–gellan electrostatic complexes: Influence of preparation conditions and surfactant presence, *Carbohydr. Polym.*, **2013**, *94*, 695-703.
- [111] R. Mao, J. Tang, B. G. Swanson, Texture properties of high and low acyl mixed gellan gels, *Carbohydr. Polym.*, **2000**, *41*, 331-338.
- [112] S. A. Agnihotri, S. S. Jawalkar, T. M. Aminabhavi, Controlled release of cephalexin through gellan gum beads: effect of formulation parameters on entrapment efficiency, size, and drug release, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2006**, *63*, 249-261.
- [113] V. M. Oliveira Cardoso, B. S. F. Cury, R. C. Evangelista, M. P. D. Gremião, Development and characterization of cross-linked gellan gum and retrograded starch blend hydrogels for drug delivery applications, *Mech. Behav. Biomed.*, **2017**, *65*, 317-333.
- [114] M. Ahuja, S. Singh, A. Kumar, A., Evaluation of Carboxymethyl Gellan Gum as a Mucoadhesive Polymer, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2013**, *53*, 114-121.
- [115] S. Maiti, S. Ranjit, R. Mondol, S. Ray, B. Sa, Al³⁺ ion cross-linked and acetalated gellan hydrogel network beads for prolonged release of glipizide, *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *85*, 164-172.
- [116] A. B. Meneguim. *Obtenção e caracterização de filmes de misturas de amido Resistente e pectina como estratégia para liberação cólon Específica de fármacos*. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, UNESP, Araraquara, 2012.
- [117] M. Narkar, P. Sher, A. Pawar, Stomach-specific controlled release gellan beads of acid-soluble drug prepared by ionotropic gelation method, *AAPS PharmSci.*, **2010**, *11*, 267-277.
- [118] R. V. Kulkarni, B. S. Mangond, S. Mutalik, B. Sa, Interpenetrating polymer network microcapsules of gellan gum and egg albumin entrapped with diltiazem–resin complex for controlled release application, *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *83*, 1001-1007.
- [119] F. G. Prezotti, B. S. F. Cury, R. C. Evangelista, Mucoadhesive beads of gellan gum/pectin intended to controlled delivery of drugs, *Carbohydr. Polym.*, **2014**, *113*, 286-295.
- [120] H. Moritaka, H. Fukuba, K. Kumeno, N. Nakahama, K. Nishinari, Effect of monovalent and divalent cations on the rheological properties of gellan gels, *Food Hydrocolloid.*, **1991**, *4*, 495-507.
- [121] E. Ogawa, R. Takahashi, H. Yajima, K. Nishinari, Effects of molar mass on the coil to helix transition of sodium-type gellan gums in aqueous solutions, *Food Hydrocolloid.*, **2005**, *20*, 378-385.
- [122] D. Shungu, M. Valiant, V. Tutlane, E. Weinberg, B. Weissberger, L. Koupal, H. Gadebusch, E. Stapley, GELRITE as an Agar Substitute in Bacteriological Media, *Appl. Environ. Microbiol.*, **1983**, *46*, 840-845.
- [123] P. Rajinikanth, B. Mishra, Preparation and in vitro characterization of gellan based floating beads of acetohydroxamic acid for eradication of H. pylori, *Acta Pharm.*, **2007**, *57*, 413-427.

- [124] P. Vashisth, K. Nikhil, P. Roy, P. A. Pruthi, R. P. Singh, V. Pruthi, A novel gellan-PVA nanofibrous scaffold for skin tissue regeneration: Fabrication and characterization, *Carbohydr. Polym.*, **2016**, *136*, 851-859.
- [125] J. T. Oliveira, L. Martins, R. Picciochi, P. B. Malafaya, R. A. Sousa, N. M. Neves, J. F. Mano, R. L. J. Reis, Gellan gum: A new biomaterial for cartilage tissue engineering applications, *Biomed. Mater. Res., Part A*, **2010**, *93*, 852-863.
- [126] R. R. Sehgal, S. I. Roohani-Esfahani, H. Zreiqat, R. Banerjee, Nanostructured gellan and xanthan hydrogel depot integrated within a baghdadite scaffold augments bone regeneration, *J. Tissue Eng. Regener. Med.*, **2017** 1195-1211.
- [127] J. F. Mano, G. A. Silva, H. S. Azevedo, P. B. Malafaya, R. A. Sousa, S. S. Silva, L. F. Boesel, J. M. Oliveira, T. C. Santos, A. P. Marques, N. M. Neves, R. L. Reis, Natural origin biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine: present status and some moving trends, *J. R. Soc. Interface*, **2007**, *4*, 999-1030.
- [128] R. F. Oliveira, M. Soudaleff, M. V. S. Lima, H. O. S. Lima, Produção fermentativa de ácido láctico a partir do melaço da cana-de-açúcar por *Lactobacillus casei*: VII BMCFB, *Braz. J. Food Technol.*, **2009**, *7*, 34-40.
- [129] J. Lunt, Large-scale Production, Properties and Commercial Applications of Polylactic Acid Polymers, *Polym. Degrad. Stab.*, **1998**, *59*, 145-152.
- [130] A. J. R. Lasprilla, G. A. R. Martinez, B. H. Lunelli, A. L. Jardini, F. R. Maciel, Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices - A review, *Biotechnol. Adv.*, **2012**, *30*, 321-328.
- [131] N. Narayanan, P. K. Roychoudhury, A. Srivastava, L (+) lactic acid fermentation and its product polymerization, *Biotechnol.*, **2004**, *7*, 167-178.
- [132] N. K. Madhavan, N. R. Nair, R. P John, An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research, *Bioresour. Technol.*, **2010**, *10*, 8493-8501.
- [133] M. Vert, J. Feijen, A. Albertson, G. Scott, E. Chiellini, Em Biodegradable polymers and plastics, Royal Society of Chemistry Cambridge, 1992, 302.
- [134] R. H. Auras, Poly(lactic-acid): Synthesis, Structures, Properties, Processing, and Applications, Lim, L. T., Selke, S. E. M.; Tsuji, eds., Wiley & Sons, Inc., 2010
- [135] H. Tsuji, Y. Ikada, Crystallization from the melt of poly(lactide)s with different optical purities and their blends, *Macromol Chem Phys.*, **1996**, *197*, 3483-3499.
- [136] O. Avine, A. Khoddami, Overview of Poly(lactic acid) (PLA) Fibre, *Fibre Chem.*, **2010**, *41*, 391-401.
- [137] M. S. Lopes, A. L. Jardini, R. Maciel Filho, Synthesis and Characterizations of Poly (Lactic Acid) by Ring-Opening Polymerization for Biomedical Applications, *Chem.Eng. Trans.*, **2014**, *38*, 331-336.

- [138] D. P. Queiroz, *Diagrama de fases, propriedades térmicas e morfológicas de blendas de Poli (ácido láctico) e Poli (metacrilato de metila)*. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, Unicamp, Campinas, 2000.
- [139] B. Gupta, N. Revagade, J. Hilborn, Poly(lactic acid) fiber: An overview, *Prog. Polym. Sci.*, **2007**, *34*, 455-482.
- [140] Y. Cheng, S. Deng, P. Chen, R. Ruan, Polylactic acid (PLA) synthesis and modifications: a review, *Front. Chem. China*, **2009**, *4*, 259-264.
- [141] S. R. Rathi, E. B. Coughlin, S. L. Hsu, C. S. Golub, G. H. Ling, M. J. Tzivanis, Maintaining Structural Stability of Poly(lactic acid): Effects of Multifunctional Epoxy based Reactive Oligomers, *Polymers*, **2014**, *6*, 1232-1250.
- [142] S. J. Sharma, *Handbook of Applied Biopolymer Technology: Synthesis, Degradation and Applications*. Royal Society of Chemistry. London, 2011.
- [143] S. H. Barbanti, C. A. C. Zavaglia, Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos, *Polímeros*, **2005**, *15*, 13-21.
- [144] R. P. Pawara, S. U. Tekalea, S. U. Shisodiaa, J. T. Totrea, A. J. Dombb, Biomedical Applications of Poly(Lactic Acid), *Recent Pat. Regener. Med.*, **2014**, *4*, 40-51.
- [145] F. J. Van-Natta, J. W. Hill, W. H. Carruthers, Studies of Polymerization and Ring Formation. XXIII.1 ϵ -Caprolactone and its Polymers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, *56*, 455-457.
- [146] G. Natta, Stereospecific polymerizations by means of coordinated anionic catalysis: Introductory Lecture, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1958**, *8*, 589-611.
- [147] W. Amass, A. Amass, B. Tighe, You have full text access to this contentA review of biodegradable polymers: uses, current developments in the synthesis and characterization of biodegradable polyesters, blends of biodegradable polymers and recent advances in biodegradation studies, *Polym. Int.*, **1998**, *47*, 89-144.
- [148] M. Chasin, R. Langer, *Biodegradable polymers as drug delivery systems*, Marcel Dekker, New York, 1990, chap. 3.
- [149] A. G. A. Coombes, S. C. Rizzi, M. Williamson, J. E. Barralet, S. Downes, W. A. Wallace, Precipitation casting of polycaprolactone for applications in tissue engineering and drug delivery, *Biomaterials*, **2004**, *25*, 315-325.
- [150] M. A. Woodruff, D. W. Hutmacher, The return of a forgotten polymer—Polycaprolactone in the 21st century, *Prog. Polym Sci.*, **2010**, *35*, 1217-1256.
- [151] M. Vert, Degradable and bioresorbable polymers in surgery and in pharmacology: beliefs and facts, *J. Mater. Sci: Mater.Med.*, **2009**, *20*, 437-446.
- [152] S. H. Barbanti, C. A. C. Zavaglia, E. A. R. Duek, Degradação acelerada de suportes de poli(ϵ -caprolactona) e poli(D,L-ácido láctico-co-ácido glicólico) em meio alcalino, *Polímeros*, **2006**, *16*, 141-148.

- [153] R. L. Kronenthal, *Polymer Science and Technology: Polymers in Medicine and Surgery*. Springer, New York, 1975.
- [154] J. C. Middleton, A. J. Tipton, Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices, *Biomaterials*, **2000**, *21*, 2335-2346.
- [155] S. Shalaby, A. Hoffman, B. D. Ratner, T. A. Horbett, *Polymers as Biomaterials prolactone*, Springer, 1984, chap. 13.
- [156] V. R. Sinha, K. Bansal, R. Kaushik, R. Kumria, A. Trehan, Poly-epsilon-caprolactone microspheres and nanospheres: an overview, *Int. J. Pharm.*, **2004**, *278*, 1-23.
- [157] P. Gunatillake, R. Mayadunne, R. Adhikari, Recent developments in biodegradable synthetic polymers, *Biotechnology Annual Review*, **2006**, *12*, 301-347.
- [158] A. R. Pohlmann, F. N. Fonseca, K. Paese, C. B. Detoni, K. Coradini, R. CR. Beck, S. S. Guterres, Poly(ϵ -caprolactone) microcapsules and nanocapsules in drug delivery, *Expert. Opin. Drug Deliv.*, **2013**, *10*, 623-638.
- [159] J-C. Jeong, J. Lee, K. Cho, Effects of crystalline microstructure on drug release behavior of poly(epsilon-caprolactone) microspheres, *J. Control. Release*, **2003**, *92*, 249-258.
- [160] V. R. Sinha, A. J. Trehan, Biodegradable microspheres for protein delivery, *Control. Release*, **2003**, *90*, 261-280.
- [161] J. S. Chawla, M. M. Amiji, Biodegradable poly(epsilon -caprolactone) nanoparticles for tumor-targeted delivery of tamoxifen, *Int. J. Pharm.*, **2002**, *249*, 127-138.
- [162] F. Wu, J. Wei, C. Liu, B. O'Neill, Y. Ngothai, Fabrication and properties of porous scaffold of zein/PCL biocomposite for bone tissue engineering, *Compos. Part B-Eng.*, **2012**, *43*, 2192-2197.
- [163] J. P. Temple, D. L. Hutton, B. P. Hung, P. Y. Huri, C. A. Cook, R. Kondragunta, X. Jia, W. L. Grayson, Engineering anatomically shaped vascularized bone grafts with hASCs and 3D-printed PCL scaffolds, *J. Biomed. Mater. Res-A*, **2014**, *102*, 4317-4325.
- [164] D. Milovac, T. C. Gamboa-Martínez, M. Ivankovic, G. G. Ferrer, H. Ivankovic, PCL-coated hydroxyapatite scaffold derived from cuttlefish bone: in vitro cell culture studies, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, **2014**, *42*, 264-272.
- [165] X. Shao, J. C. Goh, D. W. Huttmacher, E. H. Lee, G. Zigang, Repair of large articular osteochondral defects using hybrid scaffolds and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a rabbit model, *Tissue Eng.*, **2006**, *12*, 1539-1551.
- [166] J. Xue, B. Feng, R. Zheng, Y. Lu, G. Zhou, W. Liu, Y. Cao, Y. Zhang, W. J. Zhang, Engineering ear-shaped cartilage using electrospun fibrous membranes of gelatin/polycaprolactone, *Biomaterials*, **2013**, *34*, 2624-2631.

[167] C.-H. Chen, M.-Y. Lee, V. B.-H. Shyu, Y.-C. Chen, C.-T. Chen, J.-P. Chen, Surface modification of polycaprolactone scaffolds fabricated via selective laser sintering for cartilage tissue engineering, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, **2014**, *40*, 389-397.

[168] S. H. Lee, B. S. Kim, S. H. Kim, S. W. Choi, S. I. Jeong, I. K. Kwon, S. W. Kang, J. Nikolovski, D. J. Mooney, Y. K. Han, Y. H. Kim, Elastic biodegradable poly(glycolide-co-caprolactone) scaffold for tissue engineering, *Biomed. Mater. Res. A.*, **2003**, *66*, 29-37.

[169] J. E. Arenas, H. Ahn, T. K. Hill, J. M. Young, H. Chang, J. Yoo, S. J. Lee, Dual seeded polycaprolactone (PCL)/collagen electrospun vascular scaffold for engineering small diameter blood vessel and clinical translation, *Am. Coll. Surgeons*, **2012**, *215*, S139-S140.

[170] H. M. Powell, S. T. Boyce, Engineered Human Skin Fabricated Using Electrospun Collagen-PCL Blends: Morphogenesis and Mechanical Properties, *Tissue Eng. Part A*, **2009**, *15*, 2177-2187.

[171] S. Gautam, C.-F. Chou, A. K. Dinda, P. D. Potdar, N. C. Mishra, Surface modification of nanofibrous polycaprolactone/gelatin composite scaffold by collagen type I grafting for skin tissue engineering, *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, **2014**, *34*, 402-409.

[172] N. T. Daia, M. R. Williamson, N. Khammo, E. F. Adams, A. G. A. Coombes, Composite cell support membranes based on collagen and polycaprolactone for tissue engineering of skin, *Biomaterials*, **2004**, *25*, 4263-4271.

[173] A. J. Reid, A. C. Luca, A. Faroni, S. Downes, M. Sun, G. Terenghi, P. J. Kingham, Long term peripheral nerve regeneration using a novel PCL nerve conduit, *Neurosci Lett.*, **2004**, *544*, 125-130.

[174] E. Schnell, K. Klinkhammer, S. Balzer, G. Brook, D. Klee, P. Dalton, Guidance of glial cell migration and axonal growth on electrospun nanofibers of poly- ϵ -caprolactone and a collagen/poly- ϵ -caprolactone blend, *Biomaterials*, **2007**, *28*, 3012-3025.

[175] A. Kurella, N. B. Dahotre, Review paper: surface modification for bioimplants: the role of laser surface engineering, *J. Biomater. App.*, **2005**, *20*, 5-50.
