



ADONES ALMEIDA ROCHA

**ELABORAÇÃO DE FILMES DE ALGINATO E MESOCARPO
DE COCO BABAÇU MODULADA POR *CROSSLINKING*:
MODELAGEM, DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS DE
MODELOS DE TRANSFERÊNCIA E LIBERAÇÃO DE
COMPOSTOS FENÓLICOS**

ADONES ALMEIDA ROCHA

**ELABORAÇÃO DE FILMES DE ALGINATO E MESOCARPO
DE COCÓ BABAÇU MODULADA POR *CROSSLINKING*:
MODELAGEM, DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS DE
MODELOS DE TRANSFERÊNCIA E LIBERAÇÃO DE
COMPOSTOS FENÓLICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado de Curso da Engenharia Química do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para obtenção do diploma de Graduação em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Louryval Coelho Paixão

São Luís
2020

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Rocha, Adones Almeida.

ELABORAÇÃO DE FILMES DE ALGINATO E MESOCARPO DE COCO
BABAÇU MODULADA POR CROSSLINKING: MODELAGEM, DETERMINAÇÃO
DE PARÂMETROS DE MODELOS DE TRANSFERÊNCIA E LIBERAÇÃO DE
COMPOSTOS FENÓLICOS / Adones Almeida Rocha. - 2020.

70 f.

Orientador(a): Louryval Coelho Paixão.

Monografia (Graduação) - Curso de Engenharia Química,
Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2020.

1. Alginato. 2. Babaçu. 3. Liberação de fármacos. 4.
Modelos matemáticos. 5. Reticulação. I. Paixão, Louryval
Coelho. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Coordenação de Engenharia Química/CCET



**ELABORAÇÃO DE FILMES DE ALGINATO E MESOCARPO
DE COCO BABAÇU MODULADA POR *CROSSLINKING*:
MODELAGEM, DETERMINAÇÃO DE PARÂMETROS DE
MODELOS DE TRANSFERÊNCIA E LIBERAÇÃO DE
COMPOSTOS FENÓLICOS**

ADONES ALMEIDA ROCHA

ESTE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO FOI JULGADO ADEQUADO COMO
PARTE DOS REQUISITOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL EM
ENGENHARIA QUÍMICA

BANCA EXAMINADORA:

PROF. DR. LOURYVAL COELHO PAIXÃO
Orientador – BICT/UFMA

PROF DR. VALTER NUNES TRINDADE JÚNIOR
COEQ/CCET/UFMA

PROF. DR. DENILSON MOREIRA SANTOS
CCDE/CCET/UFMA

Dedico este trabalho ao meu amigo Luís Germano,
in memoriam.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente agradeço à minha família, especialmente aos meus pais, Leila de Cássia Almeida Rocha e João da Rocha Silva Filho, por toda paciência, crédito e patrocínio. Agradeço também especialmente aos meus tios Ângelo dos Santos Neto e Rosiane da Rocha Silva por todo incondicional apoio.

Aos meus amigos e companheiros há tantos anos, Fabricio Pires Chagas, Raniere Victor Braga Nascimento e José Xavier da Silva Neto, por estarem ao meu lado quando eu mais precisava rir e chorar. Às “Poucas Pessoas Bom Coração” e nossa relação de amor e ódio.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Louryval Coelho Paixão, e a Prof^a. Dr^a. Audirene Amorim Santana, por todo apoio e oportunidade que me foram dados no decorrer do curso de graduação.

Aos meus colegas pesquisadores do Laboratório de Engenharia de Produtos e Processos em Biorrecursos, em especial ao Layrton José Sousa da Silva, Ana Karoliny da Silva Raposo e Gustavo Augusto Silva Santos, pela ajuda e companhia.

Agradeço ao mestrando Gustavo Everton pelos reagentes e instruções cedidos e aos técnicos da Central Analítica da UFMA, Anderson e Hudson, pelas dicas nos procedimentos das análises de espectroscopia.

À Dona Elizângela, funcionária do Laboratório de Ensino e Pesquisa de Engenharia Química, pela alegria passada e conselhos.

Aos meus colegas do Programa de Educação Tutorial de Engenharia Química da Universidade Federal de Uberlândia (PET-EQ-UFU) que me fizeram acreditar mais uma vez no curso e em mim, a todos os meus colegas do curso de Engenharia Química (em especial Gabriella Barros, Rute Sayuri, Cairo Rafael, Demétrio Pereira, Thiago Nunes, Emílio Guimarães Filho, Nathália Lima, Vinícius Ferreira, Neuzivette Abecassis, Jullyane Moreira, Julles Mitoura e Anne Karoline) e a toda comunidade acadêmica da UFMA, pelo acolhimento e aprendizados, em especial aqueles dos cursos de Ciências Biológicas, Medicina, Direito, Ciências Econômicas e Engenharia Elétrica.

“A planta usa os carboidratos que fabrica como fonte de energia para realizar seus negócios, suas *plantices*, e nós, animais, que em última análise somos parasitas das plantas, roubamos os carboidratos para que possamos realizar nossas *humanices*.”

Carl Sagan

ROCHA, Adones Almeida. **Elaboração de filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu modulada por *crosslinking*: modelagem, determinação de parâmetros de modelos de transferência e liberação de compostos fenólicos**. 2020. 70 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Engenharia Química do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2020.

RESUMO

Na atualidade tem-se visto que os plásticos sintéticos de origem fóssil podem ser substituídos por plásticos biodegradáveis obtidos a partir de fontes renováveis, como polímeros de origem vegetal e animal, ou mesmo resíduos agrícolas/industriais. O alginato e amido, neste trabalho o amido proveniente do mesocarpo de coco babaçu (rico em antioxidantes: os compostos fenólicos), foram usados para elaborar filmes biopoliméricos através do método de *casting*. Avaliou-se as propriedades físicas e de liberação de compostos fenólicos de filmes com diferentes graus de *crosslinking*, obtidos utilizando cloreto de cálcio variando de 0-4% (m/m) em concentração. O *crosslinking* executado diminuiu proporcionalmente a umidade, solubilidade, espessura e permeabilidade a vapor de água entre os filmes nos graus 0, 1 e 2%, mas irregularidade em graus mais elevados. Os filmes com *crosslinking* liberavam os compostos fenólicos em uma taxa mais lenta, o que é positivo na elaboração de embalagens de alimentos. Em todas as formulações, por sua vez, ocorreu a diminuição da permeabilidade a vapor de água, que diminuiu de $8,732 \pm 1,239 \text{ g.mm/m}^2.\text{dia.kPa}$, nos filmes sem *crosslinking*, para $5,261 \pm 1,104 \text{ g.mm/m}^2.\text{dia.kPa}$, nos filmes de grau 3% de reticulação. A partir do modelo matemático de liberação de espécies em sistemas poliméricos degradáveis de Lao-Venkatraman-Peppas foi determinado a diminuição do coeficiente de difusividade dos compostos fenólicos nos materiais, sendo de $6,326 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ o coeficiente de difusividade das blendas sem reticulação, para $2,300 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ nas blendas com reticulação, tendo como $R^2 > 0,996$ e $\text{MRE} < 8,774\%$. Os filmes tinham boa maneabilidade e aparência quando usado o cloreto de cálcio, e é provável que outro mecanismo além do *crosslinking* tradicional do alginato, através dos íons de cálcio, tenha sido responsável pela mudança nas propriedades. Esta hipótese pode ser avaliada utilizando-se análises que determinariam as ligações químicas, a cristalinidade e morfologia do material.

Palavras-chave: Alginato. Babaçu. Modelos matemáticos. Liberação de fármacos. Reticulação.

ROCHA, Adones Almeida. **Elaboration of alginate and babassu coconut mesocarp films modulated by crosslinking: modeling, determination of mass transfer parameters, and drug release models of phenolic compounds.** 2020. 70 f. Graduate Work (Graduate in Chemical Engineering) – Curso de Engenharia do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2020.

ABSTRACT

Nowadays it is perceptible that synthetic plastics with fossil origin can be replaced for biodegradable plastics from renewable sources, like polymers from vegetables and animals, or agriculture's and industrial's residues. The alginate and starch, in this work starch from babassu coconut mesocarp, which is rich in antioxidants: the phenolic compounds, were used to elaborate biopolymers films beyond casting method. The objective was evaluating the physical properties and release of phenolic compounds in films with different crosslinking degrees, which were obtained changing the calcium chloride concentration in 0-4% (w/w). The crosslinking proportionally decreases the solubility in water, water content, thickness, and water vapor permeability between the films with degrees 0, 1 and 2%, but irregularity on higher degrees. The blends with crosslink release the phenolic compounds at a lower rate, which is positive on the elaboration of food packaging. All the formulation shows the decrease on water vapor permeability, that decreased $8,732 \pm 1,239 \text{ g.mm/m}^2.\text{dia.kPa}$ to $5,261 \pm 1,104 \text{ g.mm/m}^2.\text{dia.kPa}$, on films with no crosslink and 4% of crosslink, respectively. Using the Lao-Venkatraman-Peppas's mathematical model of drug release in degradable polymers systems was founded the decrease of phenolic compound's diffusivity coefficients, which was $6,326 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ to the blends without crosslink and $2,300 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ to the blends with crosslink, was observed $R^2 > 0,996$ and $\text{MRE} < 8,774$. The films were good manageability and appearance when used the calcium chloride, and is possible that others mechanisms beyond crosslinking with calcium's ions were responsible for the change of the properties. This hypothesis could be evaluated using analysis which determines chemical bonding, crystallinity and micromorphology of the material.

Keywords: Alginate. Babassu. Mathematical Models. Drug Release. Crosslinking.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do: (a) ácido β -D-manurônico, (b) α -L-gulurônico, que compõem o alginato.	6
Figura 2 - Esquema da formação de cross-linking e das estruturas de egg-box nas regiões com ácido gulurônico.	7
Figura 3 - Estrutura química do amido, circulado as ligações glicosídicas (1,4') e (1,6'), que diferenciam a amilose (a) e amilopectina (b), respectivamente.	9
Figura 4 - Cortes transversais, à esquerda, e longitudinais, à direita, do coco babaçu, revelando: a – epicarpo, b – mesocarpo, c – endocarpo e d – amêndoa.....	10
Figura 5 - Estruturas químicas de alguns tipos de compostos fenólicos: (a) ácidos fenólicos hidrobenzóicos, (b) ácidos fenólicos hidroxicinâmicos e (c) flavonoides, onde os radicais R e posições atômicas assinaladas podem adquirir diferentes grupos.	13
Figura 6 - Ilustração do mecanismo de degradação a granel (à direita) e degradação superficial (à esquerda), a seta indica a progressão do tempo.....	14
Figura 7 - Espectrofotômetro na região do UV-visível (Agilent, Cary 50, EUA) utilizado na determinação de compostos fenólicos totais.	24
Figura 8 - Fotografia filmes biopoliméricos de alginato e mesocarpo de coco babaçu, onde: (a) AM-0, (b) AM-1, (c) AM-2, (d) AM-3 e (e) AM-4.	26
Figura 9 - Filme de alginato e mesocarpo de coco babaçu com secagem irregular, uma replicata da formulação AM-3.	27
Figura 10 - Curva de calibração para o ácido gálico em diferentes concentrações.....	30
Figura 11 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo matemático difusão em uma placa plana (—).	31
Figura 12 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo de Higuchi (—).	33
Figura 13 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo da Lei da Potência (—).	34
Figura 14 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo proposto por Batycky (—).....	38

- Figura 15 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo proposto por Lao-Venktraman-Peppas (Equação 15) (—). 38
- Figura 16 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo proposto por Lao-Venktraman-Peppas para blendas poliméricas (Equação 16) (—). 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Expoente n da Lei da Potência na geometria de placa plana.....	18
Tabela 2 - Espessura (δ), umidade (ω), solubilidade (S) e permeabilidade a vapor de água (PVA) para os filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu em diferentes graus de <i>crosslinking</i>	28
Tabela 3 - Coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de compostos fenólicos nos filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu para o modelo de difusividade em placa plana.....	31
Tabela 4 - Constante de taxa de liberação (d), coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de compostos fenólicos nos filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu para os modelos de difusividade em placa plana.....	32
Tabela 5 - Expoente de difusão (n), constante de difusão (k) e coeficiente de determinação (R^2) da liberação de compostos fenólicos, modelados pela Equação da Lei de Potência (Equação 10).....	33
Tabela 6 - Coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de compostos fenólicos nos filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu para os modelos de Batycky e Lao-Venkatraman-Peppas.	35
Tabela 7 - Parâmetros do modelo de Batycky, Equação 13.	35
Tabela 8 - Parâmetros do modelo de Lao-Venkatraman-Peppas, Equação 15.....	36
Tabela 9 - Parâmetros do modelo, coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de Lao-Venkatraman-Peppas para o alginato, Equação 16.	37
Tabela 10 - Parâmetros do modelo, coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de Lao-Venkatraman-Peppas para o mesocarpo de coco babaçu, Equação 16.	37

LISTA DE SÍMBOLOS

J - fluxo mássico ($\text{kg/m}^2.\text{s}$)

D - coeficiente de difusividade (m^2/s)

M_t - quantidade da espécie liberada em um tempo t (kg)

M_∞ - quantidade da espécie liberada em tempo infinito (kg)

δ - espessura (mm)

ω - umidade (%)

k - constante de taxa de degradação (h^{-1})

\emptyset_b - fração mássica liberada na fase de ruptura (%)

\emptyset_r - fração mássica liberada na fase de liberação induzida (%)

\emptyset_d - fração mássica liberada na fase de liberação difusiva (%)

$k_{d,b}$ - constante de desorção da espécie (h^{-1})

k_r - constante de degradação induzida (h^{-1})

t_b - tempo final de ação do mecanismo de ruptura (h)

t_r - tempo final de ação da liberação controlada (h)

SUMÁRIO

FOLHA DE APROVAÇÃO.....	III
DEDICATÓRIA.....	IV
AGRADECIMENTOS	V
RESUMO.....	VII
ABSTRACT	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
LISTA DE TABELAS.....	XI
LISTA DE SÍMBOLOS	XII
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1 Objetivo geral	3
2.1 Objetivos específicos	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
3.1 Biopolímeros	4
3.1.1 Alginato	5
3.1.2 Amido	8
3.1.3 <i>Crosslinking</i>	11
3.2 Antioxidantes.....	12
3.2.1 Compostos fenólicos	12
3.3 Liberação controlada de compostos bioativos.....	13
3.3.1 Modelos matemáticos de transferência de massa em sistemas estáveis de liberação de compostos bioativos.....	15
3.3.2 Modelos matemáticos para sistemas biopoliméricos degradáveis	18
3.3.3 Modelos selecionados.....	19
4. MATERIAL E MÉTODOS	22
4.1 Material.....	22
4.2 Local da pesquisa.....	22
4.3 Análises, métodos e procedimentos experimentais	22

4.3.1	Elaboração dos filmes.....	22
4.3.2	Análises físicas dos filmes biopoliméricos.....	23
4.3.3	Ensaio de liberação de compostos fenólicos	24
4.3.4	Determinação do coeficiente de difusão e parâmetros dos modelos	25
4.5	Análise estatística	25
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5.1	Análises físicas dos filmes.....	26
5.2	Liberação de compostos fenólicos.....	29
6.	CONCLUSÃO.....	40
	REFERÊNCIAS	41
	APÊNDICE A – ROTINAS COMPUTACIONAIS UTILIZADAS NA OTIMIZAÇÃO DOS DADOS (MATLAB).....	47
	APÊNDICE B – CÁLCULOS E RELAÇÕES UTILIZADOS NAS DISCUSSÕES.....	52
	APÊNDICE C – GRÁFICOS DE RESÍDUOS ENTRE VALORES REAIS E VALORES PREDITOS PELOS MODELOS	53

1. INTRODUÇÃO

Biopolímeros são polímeros naturais, podendo ser de origem animal ou vegetal, que são utilizados desde épocas remotas como materiais versáteis. Resinas naturais para elaboração de materiais como âmbar, goma-laca, látex e amido têm sido utilizadas desde o período do Império Romano pela civilização ocidental, como também por nativos americanos em períodos anteriores (ASHTER, 2016). Estes polímeros são materiais versáteis principalmente devido às suas principais propriedades: são biocompatíveis, biodegradáveis e de fácil manipulação química (MANO *et al.*, 2007).

O uso e desenvolvimento de materiais especiais se mostra necessário diante dos recentes desafios tecnológicos e das questões ambientais e econômicas que permeiam a sociedade contemporânea e o desenvolvimento sustentável (CALLISTER JR.; RETHWISCH, 2012). Dentre os mais diversos tipos de materiais utilizados no cotidiano da sociedade, poucos deles são derivados de recursos renováveis, isto é, de recursos que podem ser recuperados. Os polímeros sintéticos, por exemplo, são derivados do petróleo, reserva natural não-renovável que tem grande impacto ambiental em sua extração e refino (ASHTER, 2016).

O interesse científico na última década no desenvolvimento de filmes biopoliméricos degradáveis se deve basicamente às recentes preocupações ambientais relacionadas ao descarte irregular de plásticos sintéticos (CALLISTER JR.; RETHWISCH, 2012; ASHTER, 2016). Entretanto, estes materiais podem ser aplicados nas mais diversas áreas, incluindo a área médica, sensores eletrônicos, estruturas e revestimentos (MANO *et al.*, 2007; TEIXEIRA *et al.*, 2018; ROMANI; PRENTICE-HERNÁNDEZ; MARTINS, 2017; LEMOS *et al.*, 2017), sendo então alternativas e possibilidades para o desenvolvimento de novos materiais e tecnologias.

Os filmes a base de polissacarídeos e proteínas têm sido sugeridos para uso em superfícies de alimentos, buscando protegê-los de intempéries ambientais e preservar suas características físico-químicas e nutricionais. Buscando a preservação dos atributos sensoriais e características físico-químicas do alimento - de forma a aprimorar a ação destes materiais protetores - agentes químicos, antimicrobianos e antioxidantes têm sido utilizados incorporados aos filmes, com resultados promissores (AZEREDO; WALDRON, 2016).

O alginato e o amido são polissacarídeos que têm mostrado bons resultados na confecção de blendas e compósitos para embalagens alimentícias, apresentando boa estabilidade química, térmica e mecânica (PARREIDT; MÜLLER; SCHMID, 2018; ROMANI; PRENTICE-HERNÁNDEZ; MARTINS, 2017). O primeiro trata-se de um polissacarídeo

extraído da membrana celular de algas marrons, enquanto o segundo é proveniente da reserva energética natural de vegetais. Estes dois materiais têm sido estudados em forma de blends e compósitos para formar filmes na confecção de embalagens, sacolas e encobrimentos (HARPER, 2016).

A palmeira do babaçu (*Attalea speciosa Mart. ex Spreng*) é uma planta nativa das regiões norte e nordeste do Brasil, cujo interesse comercial principal reside na extração do óleo da amêndoa do coco, que vem sendo utilizado nas áreas de cosméticos, bicompostíveis e indústria de alimentos (MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016). O mesocarpo de coco babaçu é um subproduto da extração do óleo, e tem atraído o interesse científico por ser rico em amido e ter propriedades antioxidantes singulares (CRUZ, 2019; RÊGO, 2008). Torna-se necessário, portanto, investigar sua utilização como matéria prima no desenvolvimento de filmes precursores para embalagens alimentícias e outros utensílios, como tem sido feito pela comunidade científica na última década (MANIGLIA *et al.*, 2017; NUNES *et al.*, 2018; DA SILVA *et al.*, 2019a; LOPES *et al.*, 2020).

Devido às propriedades antioxidantes do mesocarpo de coco babaçu, a elaboração de filmes ativos tem sido muito estudada. Entretanto, a liberação controlada destes compostos precisa ser estabelecida, de tal forma que estas embalagens, leiam-se as moléculas das substâncias envolvidas no material, sejam “engenheiradas” de forma que ceda ao alimento, injúria ou ambiente preservado, em uma dada taxa estabelecida (BENBETTAÏBE *et al.*, 2018). Afinal, as taxas de um dado composto bioativo liberado para o meio tem grande relação com a eficiência do retardamento dos processos de degradação físico-química. Poucos estudos foram realizados seguindo estes aspectos e mais esclarecimentos são necessários no fenômeno de liberação de antioxidantes do mesocarpo de coco babaçu em diferentes matrizes.

Portanto, o presente estudo busca elaborar filmes biopoliméricos de alginato e mesocarpo de coco babaçu, investigando as propriedades bioativas deste último com objetivo de se estabelecer um material que sirva como embalagem para alimentos. A manipulação química da matriz de alginato terá por objetivo estabelecer um arranjo molecular que possa preservar durante mais tempo as propriedades bioativas e modelos matemáticos podem ser implementados para que se estabeleçam os mecanismos de transferência de massa envolvidos no processo de liberação.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Confeccionar filmes biopoliméricos a partir de alginato e mesocarpo de coco babaçu e estudar a liberação controlada de compostos fenólicos, antioxidante principal presente no mesocarpo de coco babaçu.

2.1 Objetivos específicos

- Utilizar a técnica de *casting*/evaporação e confeccionar filmes biopoliméricos com alginato e mesocarpo de coco babaçu, a partir de concentrações variando de 0-4% de cloreto de cálcio;
- Determinar as propriedades físicas principais das diferentes formulações desenvolvidas: umidade, solubilidade, espessura e permeabilidade a vapor de água;
- Realizar ensaio de liberação de compostos fenólicos em meio aquoso a temperatura ambiente, determinando as concentrações em relação ao tempo;
- Testar diferentes modelos matemáticos para descrever o fenômeno de liberação de antioxidante e para calcular o coeficiente de difusão do processo.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Biopolímeros

Polímeros são macromoléculas que repetem unidades básicas em sua conformação, conhecidas como *meros*, assim o termo “polímeros” provém da união de diversos monômeros, caracteristicamente por ligações covalentes (CALLISTER JR.; RETHWISCH, 2012). A indústria de polímeros cresceu muito após a 2ª Guerra Mundial, juntamente com a indústria do petróleo, por estas moléculas poderem ser sintetizadas a partir de moléculas menores que são subprodutos dos combustíveis geralmente extraídos do petróleo (ASHTER, 2016).

Materiais plásticos gerados a partir de polímeros de origem fóssil, entretanto, registram problemáticas ambientais quando ao seu descarte irregular, resistência a degradação e ser produzido a partir de recursos não-renováveis (LOPES, PAIXÃO, *et al.*, 2020). Diante disto, deu-se início ao estudo do desenvolvimento de materiais a partir de polímeros naturais, ou biopolímeros, ou seja, que são encontrados nos organismos vivos ou possuem as moléculas precursoras em sua elaboração. Estes materiais produzidos a partir de biopolímeros possuem propriedades que favorecem seu uso quanto aqueles sintéticos: são biodegradáveis e podem ter propriedades similares aos polímeros de origem fóssil (ASHTER, 2016).

Polímeros naturais têm encontrado aplicações em muitas áreas do conhecimento, por vezes substituindo os polímeros baseados em petróleo ou encontrando novas aplicações inovadoras. Por exemplo, estes materiais têm sido utilizados em encobrimentos, biomedicina e agricultura (CALLISTER JR.; RETHWISCH, 2012). Os biopolímeros são produzidos por todos os organismos vivos, e são utilizados para as mais diversas funções, desde estruturais a codificação genética. Entre os mais utilizados na engenharia temos: celulose, lignina, amido, quitina, pectina e alginato. Estes materiais podem ser classificados de acordo com a origem, onde percebe-se que o uso de resíduos agrícolas tem revelado uma fonte importante destes. Rotas que se utilizam de micro-organismos para produção de biopolímeros de interesse industrial tem-se mostrado promissoras, dado ao controle de bioengenharia já ter tecnologia estabelecida, mas ainda é necessário pesar custos e escalonamentos (ASHTER, 2016).

A celulose e a lignina são exploradas justamente por serem moléculas estruturais nos vegetais, sendo aquelas presentes nos resíduos agrícolas e utilizadas (ou subutilizadas) na indústria do papel. O amido se preserva como um interessante biopolímero por estar presente também nestes resíduos, por se tratar da reserva natural de energia das plantas, encontrado principalmente nos frutos e sementes, juntamente com a pectina, presente principalmente no albedo de frutos cítricos. O alginato, por sua vez, tem atraído atenção por exercer função

estrutural em algas e poder ser manipulado quimicamente de forma a elaborar diferentes materiais e dispositivos. Os subtópicos que se seguem focam nos biopolímeros utilizados neste trabalho (alginato e amido) e a fonte de amido utilizada, o mesocarpo de coco babaçu.

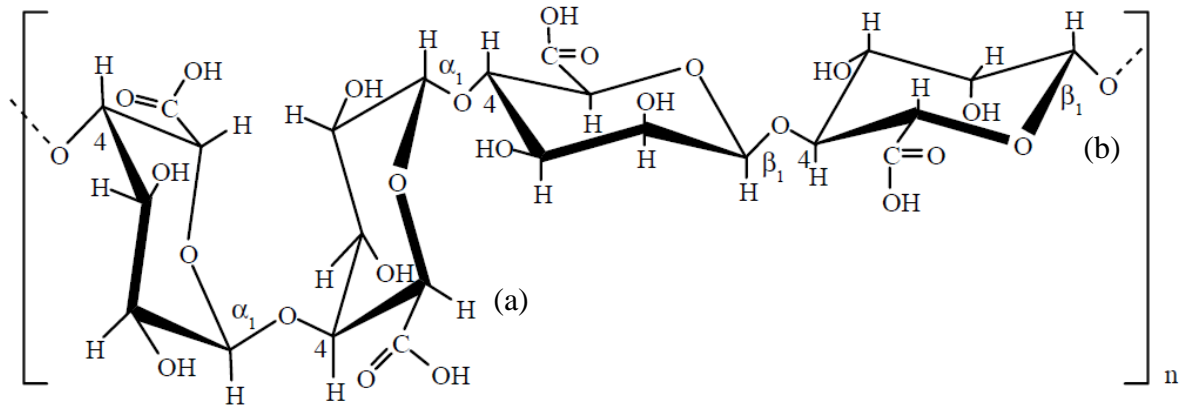
3.1.1 ALGINATO

Alginato é um polissacarídeo e copolímero constituído pelo α -L-ácido gulurônico (G) e β -D-ácido manurônico (M), e é extraído de algas marrons (*Phaeophyceae*), principalmente aquelas das espécies *Macrocystis pyrifera*, *Ascophyllum nodosum* e *Laminaria hyperborea* (ADERIBIGBE; BUYANA, 2018). Nas algas, exerce função estrutural, com o gel localizado na parede celular e na matriz intercelular, conferindo resistência às células (LEE; MOONEY, 2012).

A extração do alginato de sódio é realizada nos seguintes passos: maceração do material marinho seco com solução diluída de carbonato de sódio, diluição do material pastoso em água, precipitação do líquido com álcool etílico obtendo, por fim, o alginato de sódio (SHILPA; AGRAWAL; RAY, 2003). Ainda é possível rotas biosintéticas utilizando cepas de bactérias dos gêneros *Azotobacter* e *Pseudomonas* (PARREIDT; MÜLLER; SCHMID, 2018). É importante denotar que as impurezas presentes na extração (como metais pesados, endotoxinas, proteínas, polifenóis e outros carboidratos) tem relação direta com as propriedades dos materiais elaborados e possuem limites recomendados para uso farmacêuticos (LEE; MOONEY, 2012).

Quanto a estrutura, os monômeros constituintes podem formar blocos estruturais importantes que dizem respeito, também, a muitas propriedades dos materiais elaborados. Três tipos de blocos podem ser encontrados, com repetição dos monômeros M, repetição dos monômeros G e blocos alternando dos monômeros M e G (Figura 1). Conforme assinala a Figura 1, a natureza da ligação entre os blocos M e G dizem respeito a conformação que o polímero se encontra, enquanto as seções M são achatadas e as seções G se comportam como ramificações (PARREIDT; MÜLLER; SCHMID, 2018). A relação entre as concentrações dos ácidos M e G contribuem quanto à variação estrutural e biocompatibilidade dos materiais elaborados.

Figura 1 - Estrutura do: (a) ácido β -D-manurônico, (b) α -L-gulurônico, que compõem o alginato.



Fonte: adaptado de Mano *et al.* (2007).

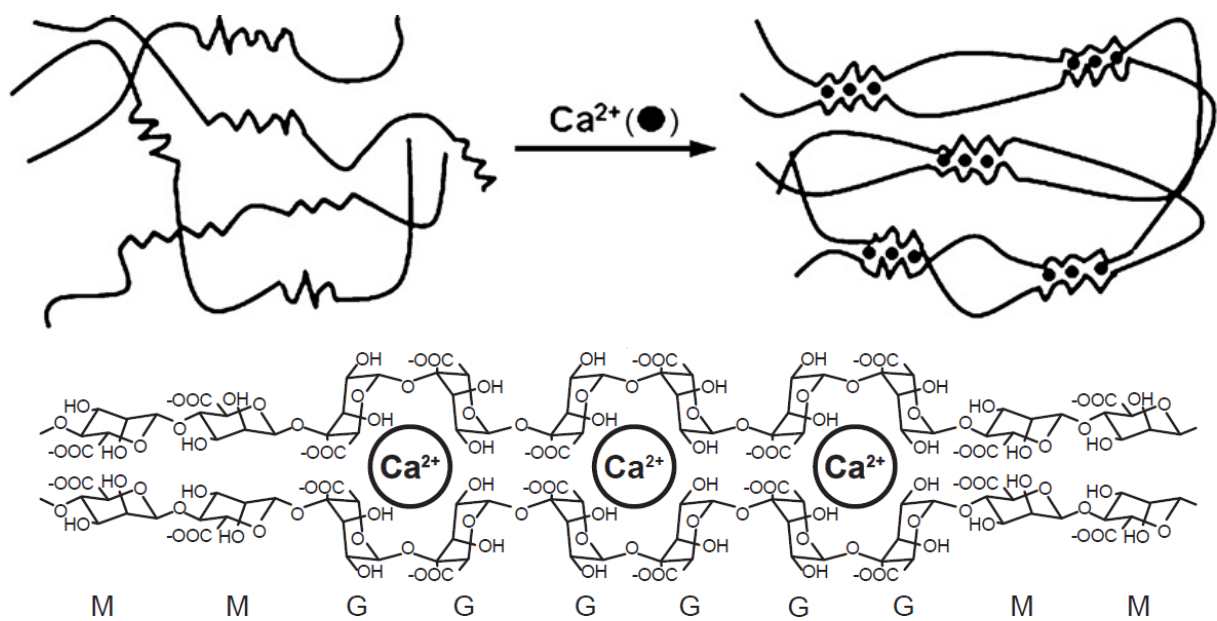
A fonte do alginato geralmente é o que determina a natureza desta relação. Por exemplo, variação de espécies de alga, variação de condições climáticas, da parte do micro-organismo de onde se é extraído o alginato, entre outros (SHILPA; AGRAWAL; RAY, 2003).

O alginato de sódio é lentamente solúvel em água e geralmente insolúvel em solventes orgânicos, sendo capaz de absorver cerca de 200-300 vezes sua massa em água. Por possuir muitos grupos aniônicos e catiônicos em sua estrutura, este polissacarídeo tem boas propriedades de interação eletroestática, formando gel em adição de íons di- e trivalentes, que é resultado da ligação intramolecular entre os grupos dos ácidos carboxílicos e os cátions (PARREIDT; MÜLLER; SCHMID, 2018).

Por exemplo, um cátion divalente, como o cálcio, interage com as regiões dos ácidos carboxílicos de uma cadeia linear de ácidos gulurônicos e também com outra cadeia linear do polímero, formando uma estrutura denominada de *egg-box*, por se conformar a nível molecular conforme uma embalagem de carregar ovos; a ligação entre as cadeias lineares é conhecido por *crosslinking*, ou reticulação, ou seja, a criação de uma rede molecular (CALLISTER JR.; RETHWISCH, 2012). A Figura 2 ilustra como a estrutura de *egg-box* funciona. Denota-se neste ponto a interação do cálcio com os grupos carboxilatos (COO^-), de maneira bidimensional. Lee e Mooney (2012) e Bierhalz e colaboradores (2014) apontam que o uso do cálcio é apropriado para formação de filmes, enquanto cátions trivalentes podem ser utilizados para utensílios tridimensionais; o uso de cloreto de cálcio (CaCl_2) é comum para promover o *crosslinking* no alginato.

Para aplicação do alginato como um veículo para entrega de compostos bioativos é importante que sejam observados os fatores de biocompatibilidade, bioadesão e toxicidade. O alginato exibe efeitos mínimos de citotoxicidade, e tem capacidade de reduzir a hemólise quando em contato com o sangue; quanto a bioadesão, ou seja, adesão aos tecidos vivos, alginato é biopolímero com maior mucoadesividade comparado aos biopolímeros mais utilizados na indústria de biomateriais (poliestireno, quitosana, carboximetilcelulose e PLA) (LEE; MOONEY, 2012). O alginato de sódio mostra uma boa segurança na ingestão, pois não tendo efeitos de irritação comuns nos olhos ou pele, com dose letal (LD₅₀) maiores a 5 g/kg por via oral em ratos (LEE; MOONEY, 2012).

Figura 2 - Esquema da formação de *crosslinking* e das estruturas de *egg-box* nas regiões com ácido gulurônico.



Fonte: adaptado de Lee e Mooney (2012) e Azeredo e Buyana (2016).

Uma variedade de derivados do alginato também são encontrados, como o alginato anfifílico e alginato conjugado com peptídeos, utilizados no encapsulamento de proteínas e na medicina regenerativa, respectivamente (LEE; MOONEY, 2012). Dentro do uso em *drug release* (liberação de fármacos) tem se destaque a propriedade dos géis de alginato serem geralmente nanoporosos (~5 nm), portanto permitem a rápida difusão de pequenas moléculas pelo gel (LEE; MOONEY, 2012). Observa-se também o uso de alginato para elaboração de

curativos de feridas e injúrias: diferente dos curativos de uso geral, como gazes, que promovem uma função de barreira, aqueles a base de alginato são ambientes que promovem e facilitam a cura. Encontra-se muitos produtos disponíveis no mercado que fazem uso de alginato em tecnologias para tratamento de feridas, queimaduras e tratamento cirúrgico, em forma de hidrogéis, filmes, espumas e fibras (ADERIBIGBE; BUYANA, 2018).

Há também desenvolvimentos recentes do uso deste material como um biomaterial em dispositivos tecnológicos que auxiliam em diversos tratamentos e situações médicas. Tem-se destaque a utilização como impedidor de adesão de órgãos na pós-cirurgia (CHO; OH; LEE, 2010), regeneração de cartilagens (FAROKHI *et al.*, 2020) e como meio controlado por campo magnético para tratamento do câncer (KIM *et al.*, 2019).

O alginato também tem sido foco de estudo para o uso em embalagens alimentícias, promovendo a proteção de alimentos da degradação físico-química, ou seja, prologando a vida útil de alimentos. As propriedades de barreira e a não-toxicidade do material corroboram para seu uso como filmes protetores e filmes comestíveis. Assinala-se, deste modo, o uso deste material na proteção de frutas e vegetais frescos cortados, proteção de carne animal e marinha, queijos e doces, entre outros (PARREIDT; MÜLLER; SCHMID, 2018; TEDESCHI *et al.*, 2018).

3.1.2 AMIDO

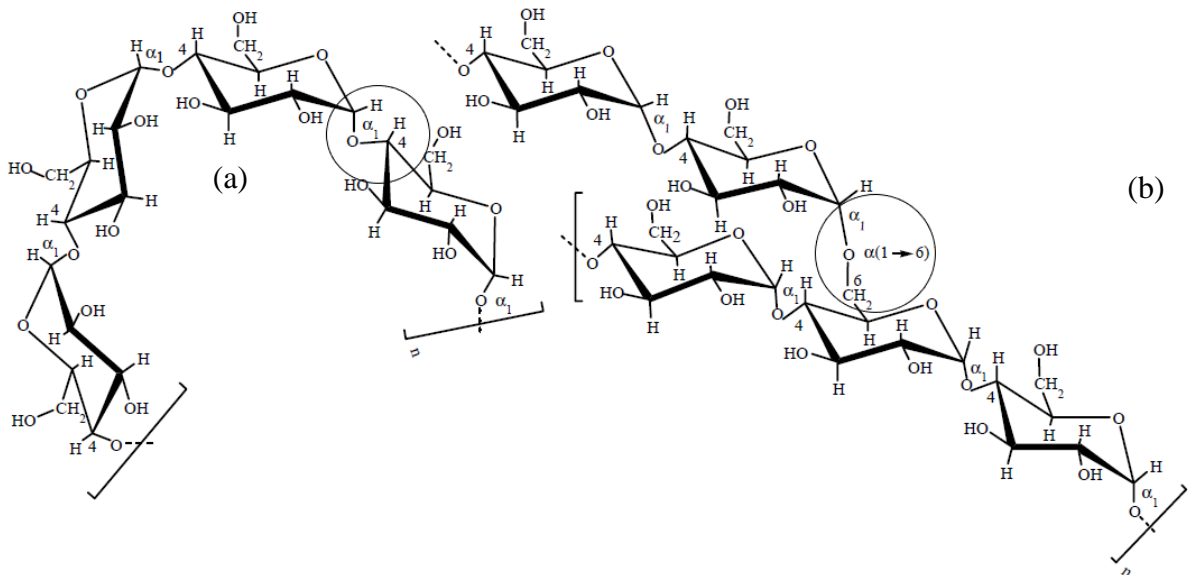
O amido é um polissacarídeo comumente presente nos vegetais, sendo sua reserva de energia natural, com sua molécula composta essencialmente de dois polissacarídeos base: a amilose e amilopectina, que se diferenciam em seu tipo de estrutura; enquanto a primeira é linear, α -D (1,4')-glicose, a segunda é ramificada, α -D (1,6')-glicose, conforme mostrado na Figura 3 (ASHTER, 2016). Dependendo da fonte pode-se ter 10-20% de amilose e 80-90% de amilopectina; devido a amilopectina ter cadeias ramificadas e muitos grupos hidroxilas (Figura 3) geralmente são hábeis a formar estruturas helicoidais quando cristalizam, formando grânulos característicos depositados nos cloroplastos das células vegetais (MANO *et al.*, 2007; DAI; ZHANG; CHENG, 2019).

Os polímeros plásticos a base de amido tem se mostrado atrativos devido a ser um material de menor custo em relação a poliéster e ao poliácido láctico (PLA) e consegue produzir blendas com propriedades físicas superiores que outros bioplásticos (ASHTER, 2016).

Nota-se que o amido tem sido bastante utilizado principalmente devido ao amido termoplástico (adicionado de plastificantes como água, glicerina e sorbitol, que aumentam a sua temperatura de transição vítrea) ser utilizado em processamentos de conformação iguais

aqueles dos plásticos sintéticos, que são os processos de injeção e extrusão (ASHTER, 2016). Nestes processos ocorre o aquecimento do material e, em seguida, a moldagem.

Figura 3 - Estrutura química do amido, circulado as ligações glicosídicas (1,4') e (1,6'), que diferenciam a amilose (a) e amilopectina (b), respectivamente.



Fonte: adaptado de Mano *et al.* (2007).

As propriedades dos materiais desenvolvidos com amido de diferentes fontes vegetais podem variar, devido às diferenças de tamanho de partícula, razão entre amilopectina/amilose, cristalinidade, entre outros, e podem também variar em um mesmo vegetal por questões de sazonalidade, mas em menor grau (DAI; ZHANG; CHENG, 2019). Pesquisas recentes tem sido realizada usando cultivo de micro-organismos na produção de amido (MATHIOT; PONGE; 2019), mas enfrentam maiores problemas nas fases de extração e purificação. Devido às questões supracitadas, a análise da morfologia do vegetal selecionado, o babaçu, se faz necessária para determinar as discussões que virão.

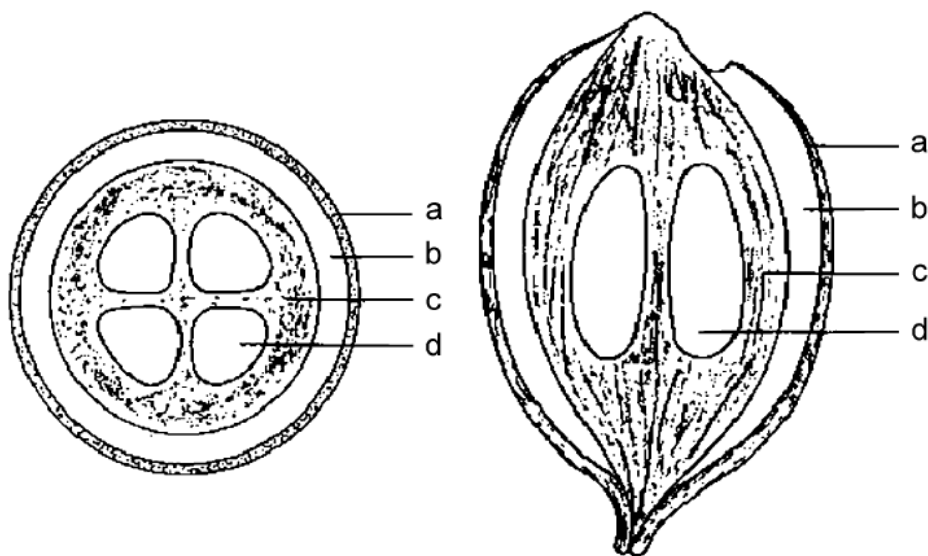
3.1.2.1 Mesocarpo de coco babaçu

A palmeira do babaçu (*Attalea speciosa* Mart.ex Spreng) é uma planta endêmica do Brasil, encontrada na região conhecida como Mata dos Cocais, principalmente no nordeste brasileiro; é uma palmeira cilíndrica, alta, com uma coroa de folhas com frutos de formato elipsoides (SOLER; VITALI; MUTO, 2007). Em uma perspectiva histórica, a palmeira e seu

fruto têm sido utilizados por comunidades locais como uma fonte alternativa de renda na subsistência das famílias de pequenos agricultores e lavradores (SOUZA *et al.*, 2011).

O coco da palmeira do babaçu tem 8 a 15 cm de comprimento e 5 a 7 cm de largura. Pode-se perceber quatro partes distintas que podem ser aproveitadas, sendo estas o epicarpo, o mesocarpo, o endocarpo e amêndoa (Figura 4), que constituem, respectivamente, 11%, 23%, 59% e 7% em massa do fruto (SOLER; VITALI; MUTO, 2007).

Figura 4 - Cortes transversais, à esquerda, e longitudinais, à direita do coco babaçu, revelando: a – epicarpo, b – mesocarpo, c – endocarpo e d – amêndoa.



Fonte: adaptado de Teixeira (2008).

O mesocarpo de coco babaçu, uma das partes de maior fração em massa no coco, tem sido de grande interesse da comunidade acadêmica, em especial seu uso farmacológico, dado principalmente à presença de compostos fenólicos, flavonoides e, conseqüentemente, alta atividade antioxidante (MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016).

Existe uma extensa pesquisa relacionada à atividade do mesocarpo de coco babaçu nas atividades fisiológicas de animais vivos, salientando-se deste modo, o potencial na cura de feridas e de sua atividade anti-trombótica, anti-inflamatória, anti-microbiana e anti-tumoral (BATISTA *et al.*, 2006; RENNÓ *et al.*, 2008; NASCIMENTO *et al.*, 2006; CAETANO *et al.*, 2002). Diferentes extratos do mesocarpo de coco babaçu podem ser obtidos, como o extrato aquoso (ARAÚJO *et al.*, 2013) e o extrato alcoólico (BARROQUEIRO *et al.*, 2016); O material também pode ser utilizado *in natura* para aplicação em bioprodutos com finalidade de bioatividade (MANIGLIA *et al.*, 2017; LOPES *et al.*, 2020).

Estudos conduzidos por Barroqueiro e colaboradores (2011) demonstraram a toxicidade do mesocarpo de coco babaçu; mostrou-se necessário devido a presença de alguns compostos relativamente tóxicos no vegetal, como taninos e saponinas. Os resultados deste trabalho apresentaram dose letal (LD50) maior que 5000mg/kg, não sendo revelado nenhum tipo de efeito macroscópico ou microscópico na análise seguinte dos órgãos dos animais examinados.

A purificação do mesocarpo de coco babaçu para produção de amido tem sido realizada, dado à grande quantidade de amido neste mesocarpo em relação a outras fontes (LOPES *et al.*, 2017); salienta-se, entretanto, que a purificação do mesocarpo de coco babaçu acarreta diminuição nos compostos de interesse farmacológico, principalmente na ocorrência da extração alcalina, como mostra o trabalho de Maniglia e Tápia-Blácido (2016), onde o nível de compostos fenólicos totais teve uma queda de $98,3 \pm 1,2$ mg de equivalente de ácido gálico para 100 g de amostra (ácido gálico usado como padrão na técnica de espectroscopia no UV-visível utilizada) para $8,2 \pm 0,1$ mg de equivalente de ácido gálico para 100 g de amostra. Portanto, tendo vista que os ácidos fenólicos são os principais agentes antioxidantes presente no mesocarpo de coco babaçu, utilizou-se no neste trabalho o mesocarpo sem tratamentos químicos avançados.

3.1.3 *CROSSLINKING*

De modo a aperfeiçoar as propriedades de diferentes biopolímeros em suas mais diversas aplicações, usa-se de várias estratégias para melhorar os atributos físicos, estruturais, térmicos e mecânicos, incluindo modificações químicas, adição de plastificantes, blendas com outros polímeros, inclusão de nanopartícula e adição de compatibilizantes em blendas. Uma estratégia muito utilizada é o uso de um processo de *crosslinking*, ou reticulação, ou seja, a criação de uma rede molecular entre as cadeias poliméricas por ligações intermoleculares e intramoleculares (GARAVAND *et al.*, 2017).

Os agentes de *crosslinking* permitem que os materiais produzidos a partir de carboidratos e proteínas reduzam a permeabilidade a gases e confirmam melhor performance mecânica para estes (GARAVAND *et al.*, 2017). O processo de *crosslinking* pode ser classificado como físico, químico e enzimático; quando químico é sub-classificado em função do tipo de ligação química que ocorre: iônico ou covalente; alguns autores, entretanto, classificam os *crosslinking* iônicos, como físicos (AZEREDO; WALDRON, 2016).

O estudo de *crosslinking* em carboidratos é ainda pouco conhecido em relação àquele que acontece em proteínas, devido principalmente à presença de mais grupos funcionais em sua estrutura que possibilitem o fenômeno. A reticulação da gelatina, por exemplo, tem sido

amplamente estudada, tendo sido também utilizada para evitar a desnaturação da mesma na formação de hélices triplas (AZEREDO; WALDRON, 2016).

Conforme supracitado, o alginato de sódio sofre reticulação química ao entrar em contato com íons; tem-se observado o uso de cloreto de cálcio, principalmente para promover as ligações cruzadas (BIERHALZ *et al.*, 2014). Neste caso, um *crosslinking* covalente tem sido evitado, principalmente pelo fato de os reagentes envolvidos serem potencialmente tóxicos (LEE; MOONEY, 2012).

Devido às mudanças estruturais no polímero ao ser submetido a este tipo de processo, tem-se analisado o uso desta estratégia de forma a modular a liberação de fármacos em diferentes materiais (TENG; CAPPELLO; WU, 2011; MARTINEZ *et al.*, 2014). O uso da reticulação iônica do alginato tem sido realizado para modulação de liberação de drogas em diversas aplicações terapêuticas (JAY; SALTZMAN, 2009), mas pouca tem sido analisada a liberação controlada de antioxidantes na preservação de alimentos.

3.2 Antioxidantes

No metabolismo energético dos seres vivos aeróbicos, muitas espécies reativas a oxigênio são produzidas como subprodutos das reações celulares de oxi-redução. Apesar de estas espécies serem biologicamente funcionais em diferentes aspectos, a concentração não balanceada delas pode causar estresse oxidativo, acarretando desordens degenerativas (TUNGMUNNITHUM *et al.*, 2018). Pode ser concluído que basicamente o acúmulo destas espécies pode ocasionar degradação de tecidos vivos, por estresse oxidativo.

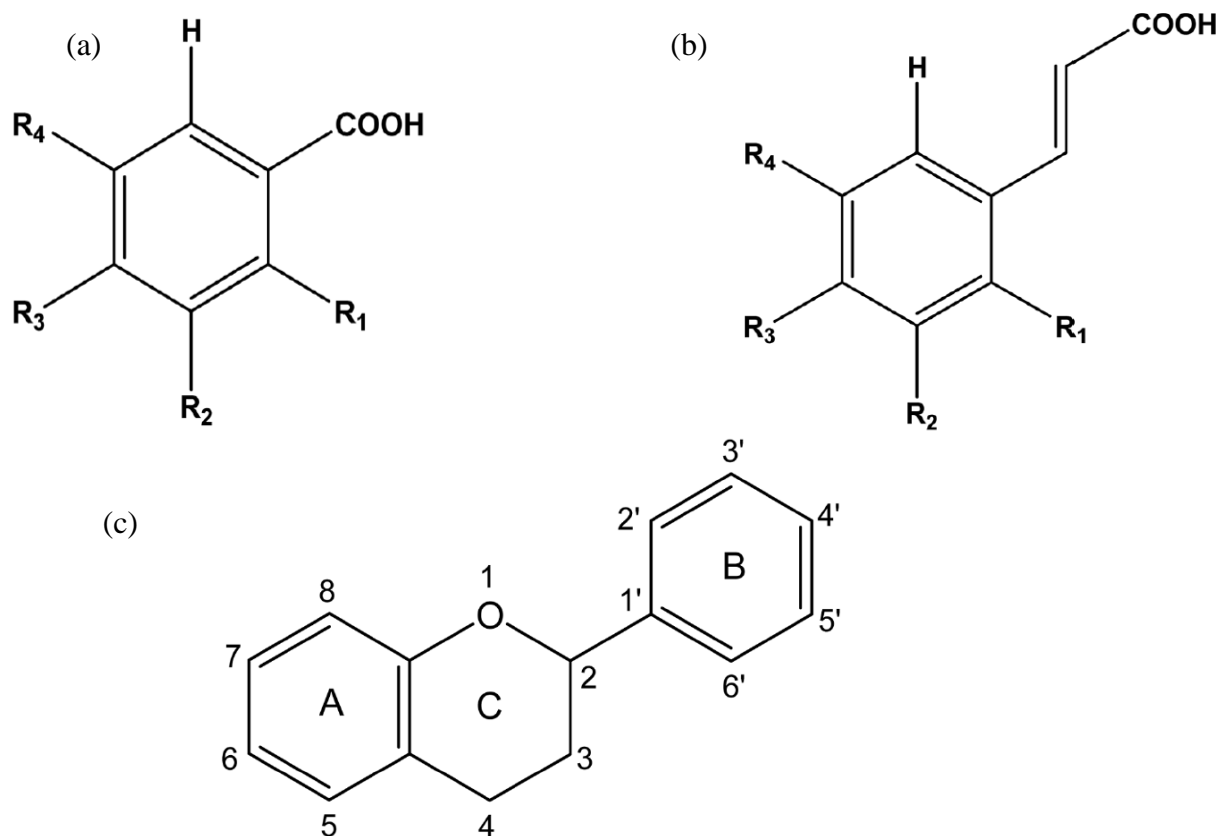
3.2.1 COMPOSTOS FENÓLICOS

Muitas moléculas produzidas pelas plantas são conhecidas como metabólitos secundários. Estas exercem as mais diversas funções no metabolismo vegetal, como função estrutural e de proteção; um destes metabólitos secundários são os compostos fenólicos, que abrangem fenóis simples, ácidos fenólicos, flavonoides e taninos, principalmente (STALIKAS, 2007). Mais de 8000 compostos fenólicos têm sido elucidados na literatura, sendo que os ácidos fenólicos e flavonoides tem maior destaque; estes primeiros sendo classificados quanto sua composição química em ácidos hidrobencóicos e ácidos hidroxicinâmicos (TUNGMUNNITHUM *et al.*, 2018), estão apresentadas as estruturas químicas gerais de ácidos fenólicos e flavonoides na Figura 5.

Os ácidos fenólicos e flavonoides exercem muitos efeitos positivos na saúde humana, devido a suas propriedades anti-inflamatória, anti-mutagênica, anti-carcinogênica e

principalmente antioxidante, sendo aconselhado o consumo diário dos mesmos (STALIKAS, 2007; KUMAR; GOEL, 2019). Compostos fenólicos têm sido utilizados também como agentes de *crosslinking* em biopolímeros (AZEREDO; WALDRON, 2016).

Figura 5 - Estruturas químicas de alguns tipos de compostos fenólicos: (a) ácidos fenólicos hidrobenzóicos, (b) ácidos fenólicos hidroxicinâmicos e (c) flavonoides, onde os radicais R e posições atômicas assinaladas podem adquirir diferentes grupos.



Fonte: adaptado de Stalikas (2007).

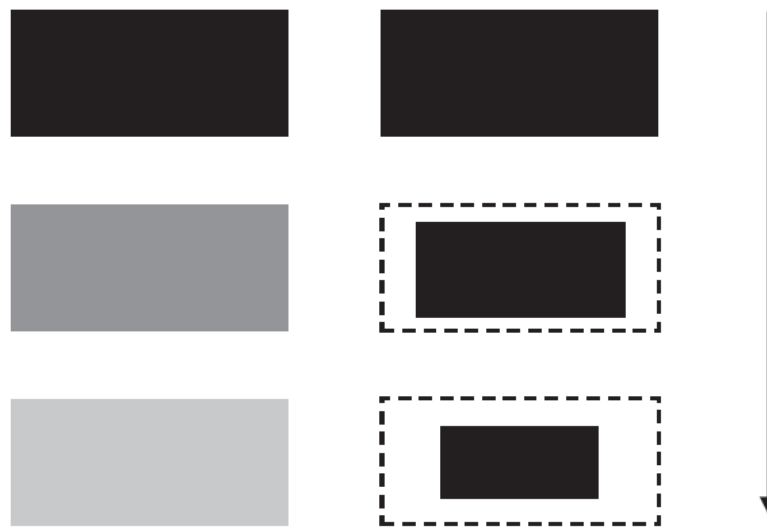
3.3 Liberação controlada de compostos bioativos

Nas últimas décadas, as pesquisas voltadas para a liberação controlada de drogas têm aumentado como um campo de ciência própria, sendo importante na administração de moléculas bioativas em diversas indicações (SALTZMAN, 2011). Apesar de durante muito tempo o foco tenha sido em sistemas injetáveis, cada vez mais tem-se observado rotas de implantes e sistemas com drogas, focando, deste modo, no uso de carreadores biodegradáveis ao invés dos bio-estáveis (LAO *et al.*, 2011).

O processo de degradação pode ser definido como o processo onde as cadeias do polímero clivam, ou sofrem hidrólise, resultando em cadeias poliméricas menores; mostra-se

necessário diferenciá-lo do conceito de erosão, que é um tipo de consequência da degradação (LAO *et al.*, 2011). Pode-se classificar a degradação de um dado polímero como degradação a granel e degradação superficial, no qual o primeiro se trata de um processo homogêneo de erosão, enquanto o segundo a erosão é heterogênea onde o fenômeno acontece por camadas finas que se degradam com o tempo (Figura 6).

Figura 6 - Ilustração do mecanismo de degradação a granel (à direita) e degradação superficial (à esquerda), a seta indica a progressão do tempo.



Fonte: adaptado de Lao *et al.*, (2011).

Na análise dos materiais de interesse para liberação de dado composto, se faz necessário que se analise os diferentes mecanismos responsáveis pelo transporte de massa envolvido. Para isso, portanto, são elaborados diferentes modelos matemáticos. O transporte de massa nesses casos é geralmente regido por forças de difusão, descritas pelas Leis de Fick, ou modelos empíricos e semiempíricos que podem também ser obtidos a partir de simplificações das Leis de Fick. Dependendo da complexidade dos modelos matemáticos obtidos, soluções analíticas e numéricas têm sido assinaladas. Nestes casos, entretanto, tem-se visto uma predileção as soluções analíticas, por obter relações diretas entre as variáveis dependentes e independentes, na qual se tem destaque os métodos de separação de variáveis e de Transformada de Laplace (SIEPMANN; PEPPAS, 2001). Estas resoluções das equações diferenciais ficam de fora do trabalho, mas podem ser encontradas nas mais diversas literaturas voltadas ao transporte de massa (BERGMAN *et al.*, 2015; CRANK, 1975).

Dentre os mais diversos modelos, a descrição dos mais utilizados nos casos da liberação de compostos bioativos em polímeros degradáveis, que é de mais interesse desse trabalho, segue nos tópicos a seguir, assinalando, inicialmente, os modelos em sistemas estáveis, que servem como base para os modelos mais avançados.

3.3.1 MODELOS MATEMÁTICOS DE TRANSFERÊNCIA DE MASSA EM SISTEMAS ESTÁVEIS DE LIBERAÇÃO DE COMPOSTOS BIOATIVOS

De forma análoga à transferência de calor, que tem o gradiente de temperatura como potencial motriz, a transferência de massa tem como potencial motriz o gradiente de massa de uma espécie em uma mistura (BERGMAN *et al.*, 2015). E de forma semelhante a lei de Fourier para transferência de calor, tem-se a lei de Fick, que traz consigo o conceito de difusividade mássica, uma relação de proporcionalidade de cada espécie em dado material (CALLISTER JR.; RETHWISCH, 2012).

3.3.1.1 Lei de Fick

A Lei de Fick pode ser deduzida através de um conceito de fluxo mássico, ou através do movimento aleatório das espécies (SALTZMAN, 2011). A forma que ela assume para o fluxo difusional em regime estacionário unidimensional pode ser dado pela Equação 1, assumindo a concentração molar total constante e as espécies diluídas.

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \quad (1)$$

Onde: J é a o fluxo mássico expresso em quilogramas por metro quadrado por segundo, e D a difusividade mássica e expressa em metros quadrados por segundo, no SI.

Geralmente, a difusão ocorre em regime não estacionário, ou seja, o fluxo difusional e o gradiente de concentração em um ponto de um corpo varia com o tempo, acumulando ou esgotando do componente que está se difundindo (CALLISTER JR.; RETHWISCH, 2012). Utilizando-se da aproximação de meio estacionário e dos cálculos de conservação de espécies a equação da conservação mássica, Equação 2, pode ser determinada considerando transporte unidimensional em coordenadas retangulares e concentração total e difusividade mássica constantes:

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\dot{N}}{D} = \frac{1}{D} \frac{dC}{dt} \quad (2)$$

Esta equação pode ser simplificada na forma onde não ocorre reações de geração ou consumo (\dot{N} é a taxa de variação de uma dada espécie por unidade de volume de mistura), sendo conhecida também como 2ª Lei de Fick (Equação 3):

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (3)$$

Muitas condições e estratégias de cálculo podem ser usadas para resolver a Equação 3; a literatura traz diversas soluções quando aplicadas condições de contorno com sentido físico, tendo destaque para o presente trabalho em um sólido semi-infinito e na geometria de placa plana (CRANK, 1975).

Para um sólido semi-infinito, aquele no qual supõe ser um sólido que se estende em todas as direções exceto uma (BERGMAN *et al.*, 2015), assumindo-se a concentração na superfície como constante, as leis de Fick assumem a forma da Equação 4, que se segue. Esta aplicação, a grosso modo, pode ser vista como útil em situações de interfaces onde as concentrações na superfície dependem de maneira insignificante das no interior dos corpos, como por exemplo, o uso de curativos (adesivos transdérmicos).

$$\frac{C_x - C_0}{C_s - C_0} = 1 - \operatorname{erf}\left(\frac{l}{2\sqrt{Dt}}\right) \quad (4)$$

A resolução exata para difusão mássica em uma placa plana e simplificada são respectivamente, aquelas apresentadas nas Equações 5 e 6.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\delta^2}\right)^{1/2} \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{n\delta}{2\sqrt{Dt}} \right\} \quad (5)$$

A forma simplificada, após tratamento matemático:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left[\frac{-(2n+1)^2 \pi^2 Dt}{\delta^2}\right] \quad (6)$$

Onde: M_t é a quantidade de espécie liberada em um tempo t , M_∞ é a quantidade da mesma espécie em um tempo infinito (que é igual à quantidade da espécie incorporada em uma determinada matriz) e δ é a espessura da placa.

3.3.1.2 Modelo de Higuchi

O modelo de Higuchi é um dos modelos mais usados na predição de liberação de fármacos em sistemas não-degradáveis. Algumas suposições são feitas na elaboração deste modelo, onde os compostos estão dispersos de maneira uniforme no material em questão e estado estacionário de difusão, possibilitando a aplicação da 1ª Lei de Fick (LAO *et al.*, 2011).

A equação de Higuchi básica, Equação 7, é usada para sistemas planares, entretanto, muitas variações dela foram obtidas para aplicações em diferentes geometrias e características de uma matriz de liberação (SIEPMANN; PEPPAS, 2001).

$$\frac{M_t}{A} = \sqrt{D(2c_0 - c_s)c_s t} \quad (7)$$

Onde: c_0 e c_s são as concentrações iniciais e a solubilidade (concentração de saturação) de determinada espécie, respectivamente, e A é a área superficial exposta para o meio de liberação. Esta equação pode ser expressa também na forma abaixo, Equação 8:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = K\sqrt{t} \quad (8)$$

Onde: K é o conjunto de variáveis relacionadas ao sistema.

Este modelo é simples e tem encontrado aplicação útil em sistemas estáveis de liberação controlada de drogas, mas para que seja usado são necessários que se esteja atento às condições: a concentração inicial da espécie é muito maior que a solubilidade dele, a espécie é muito menor que a espessura do sistema, intumescimento negligenciável e difusividade constante (SIEPMANN; PEPPAS, 2001). Apesar de muitas destas condições não serem necessariamente possíveis para filmes biopolímeros, é provável que a equação de Higuchi forneça informações interessantes para analisar dados experimentais e seus mecanismos. Salienta-se também que a proporção da quantidade fracional da liberação de espécies e a raiz quadrada do tempo também é presente na solução exata (e simplificada) da 2ª Lei de Fick para geometria de placa plana (Equações 6).

3.2.1.3 Lei de Potência

Tal como supracitado para a equação de Higuchi, informações quanto ao tipo de mecanismo de difusão podem ser obtidas a partir destes modelos de difusão. A Equação 6,

resolução exata da 2ª Lei de Fick, tem seus termos dentro de colchetes desprezível em tempos curtos (o somatório), portanto pode ser aproximada a Equação 9, abaixo.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{\pi \delta^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (9)$$

Temos então uma equação, conforme salientado anteriormente, com equivalente proporcionalidade ao modelo de Higuchi. Um modelo semi-empírico, Equação 10, foi desenvolvido onde se tem uma expressão geral que é útil para descrever o mecanismo da difusão: transporte mássico Fickiano (a grosso modo, que segue as leis de Fick), transporte não-Fickiano (também a grosso modo, que segue as leis de Fick) e os de ordem zero (onde basicamente a difusão é independente do tempo) (LAO *et al.*, 2011).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n \quad (10)$$

Onde: a é uma constante que incorpora as características geométricas e estruturais da matriz e n é o expoente de liberação que indica o tipo de mecanismo. A Tabela 1 relaciona o expoente de liberação e os mecanismos possíveis na geometria de placa plana.

Tabela 1 - Expoente n da Lei da Potência na geometria de placa plana.

Expoente n	Mecanismo de liberação da espécie
0,5	Difusão Fickiana
$0,5 < n < 1,0$	Difusão não-Fickiana
1,0	Ordem-zero

Fonte: adaptado de Lao *et al.* (2011).

3.3.2 MODELOS MATEMÁTICOS PARA SISTEMAS BIOPOLIMÉRICOS DEGRADÁVEIS

Geralmente são compreendidos os mecanismos de degradação dos sistemas poliméricos degradáveis a granel como “reações químicas” de primeira ordem (SALTZMAN, 2011; LAO *et al.*, 2011), devido às características desse tipo de degradação e geralmente o mecanismo desta ser relacionado a hidrólise dos polímeros envolvidos. Portanto a Equação 11 descreve a variação da quantidade de massa em relação ao tempo:

$$\frac{dM}{dt} = -kM \quad (11)$$

Onde: M é a quantidade em massa em um dado tempo t e k é a constante de taxa de degradação. Fazendo M_0 como a quantidade inicial e integrando a Equação 11, obtemos a Equação 12:

$$M_t = M_0 \exp(-kt) \quad (12)$$

Devido às particularidades dos biopolímeros utilizados, devem-se combinar os mecanismos de degradação e difusão para descrever o fenômeno de transferência de massa, além da colaboração de fases e/ou características combinadas de cada polímero no caso de uma blenda; esses modelos são chamados de modelos multi-fásicos (LAO *et al.*, 2011). Os dois modelos selecionados para implementação no presente trabalho são explicitados nos tópicos que se seguem.

3.3.3 MODELOS SELECIONADOS

3.3.3.1 Modelo proposto por Batycky e colaboradores (1997)

O modelo proposto por Batycky e colaboradores (1997) foi usado para descrever a liberação de uma glicoproteína solúvel em microesferas de um tipo de polilactídeo. É um modelo teórico que considera a hidratação do material, erosão do polímero, perda de massa e transporte Fickiano. A Equação 13 que se segue é adaptação do modelo proposto para uma placa plana.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \phi_b [1 - \exp(-k_d t)] - (1 - \phi_b) \left\{ 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp \left[\frac{-(2n+1)^2 \pi^2 D_{eff} (t - t_d)}{\delta^2} \right] \right\} \quad (13)$$

Onde: ϕ_b é a fração de liberação de ruptura, k_d é a constante de desorção da espécie e t_d o tempo da fase de indução ao fenômeno do transporte; t_d foi estimado usando uma equação que correlacionava a microporosidade do material com a sua geometria.

3.3.3.2 Modelo proposto por Lao-Venkatraman-Peppas (2008, 2009)

O modelo proposto por Lao, Venkatraman e Peppas (2008, 2009) usa a soma de três mecanismos em sequência responsáveis pelo mecanismo de difusão: liberação de ruptura, liberação controlada da dissolução da espécie e liberação difusional. A partir da análise da natureza da espécie em transporte (polaridade da molécula, principalmente), um ou mais destes mecanismos pode ser negligenciado (LAO; VENKATRAMAN; PEPPAS, 2009).

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \phi_b[1 - \exp(-k_b t)] + \phi_r\{\exp[k_r(t - t_b)] - 1\} + \phi_d \left\{ 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)} \exp \left[\frac{-(2n+1)^2 \pi^2 D_{eff}(t - t_r)}{\delta^2} \right] \right\} \quad (14)$$

Onde: no primeiro termo após a igualdade, temos ϕ_b que é a fração liberada na ruptura inicial (semelhante ao modelo anterior) e k_b é a taxa da desorção da espécie na superfície. No segundo termo após a igualdade, ϕ_r é o coeficiente de liberação induzida e k_r a constante de degradação induzida. Os termos t_b e t_r indicam o tempo onde determinado mecanismo deixou de funcionar, onde os coeficientes b são da fase de liberação de ruptura e r da liberação controlada; aqui optou-se por manter os índices originais da literatura.

Para blendas, os autores adaptaram o modelo de forma que se contabiliza a liberação combinada das fases possíveis, tendo-se então a soma da liberação dos compostos bioativos de cada polímero envolvido na blenda, denotado na Equação 15.

$$\left[\frac{M_t}{M_\infty} \right]_{blenda} = f_A \left[\frac{M_t}{M_\infty} \right]_A + f_B \left[\frac{M_t}{M_\infty} \right]_B \quad (15)$$

Combinando as Equações 14 e 15, obtêm-se a Equação 16:

$$\begin{aligned} \left[\frac{M_t}{M_\infty} \right]_{blenda} &= f_A \left(\phi_{b,A}[1 - \exp(-k_{b,A}t)] + \phi_{r,A}\{\exp[k_{r,A}(t - t_{b,A})] - 1\} \right. \\ &\quad \left. + \phi_{d,A} \left\{ 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)} \exp \left[\frac{-(2n+1)^2 \pi^2 D_A(t - t_{d,A})}{\delta^2} \right] \right\} \right) \\ &\quad + f_B \left(\phi_{b,B}[1 - \exp(-k_{b,B}t)] + \phi_{r,B}\{\exp[k_{r,B}(t - t_{b,B})] - 1\} \right. \\ &\quad \left. + \phi_{d,B} \left\{ 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)} \exp \left[\frac{-(2n+1)^2 \pi^2 D_B(t - t_{d,B})}{\delta^2} \right] \right\} \right) \end{aligned} \quad (16)$$

Onde: f_A e f_B são as frações liberadas em cada polímero usado.

Todos os modelos citados podem trazer informações importantes para entender os mecanismos de difusão e assim poder modular a liberação de determinado composto de interesse; este último tem encontrado promissora aplicação dado ao bom ajuste com os dados experimentais obtidos. Nos estudos farmacêuticos é comum o uso de alguns modelos mais simplificados para liberação de espécies (que estudam a ordem de liberação), entretanto pouca informação tem sido obtida deles, tendo por isso o motivo do uso destes modelos mais avançados. Entretanto, é necessário cuidado no cumprimento de condições para obter seus muitos parâmetros a partir de rotinas de otimização de dados.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

Foi utilizado alginato de sódio (Sigma-Aldrich, EUA), cloreto de cálcio dihidratado (Merck, Alemanha), glicerol (Synth, Brasil) e mesocarpo de coco babaçu extraído manualmente do coco obtido no Campus Dom Delgado da Universidade Federal do Maranhão.

4.2 Local da pesquisa

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Engenharia de Produtos e Processos em Biorrecursos (LEPPBio), do Laboratório de Ensino e Pesquisa em Engenharia Química (LEPEQ), no Laboratório de Processos do Curso de Engenharia Química e na Central Analítica, todos localizados na Universidade Federal do Maranhão (UFMA), no campus Cidade Universitária Dom Delgado, na cidade de São Luís – MA.

4.3 Análises, métodos e procedimentos experimentais

4.3.1 ELABORAÇÃO DOS FILMES

Seguindo a metodologia de Lopes e colaboradores (2020) com algumas adaptações, os filmes foram elaborados nas proporções de 1,875 g de alginato, 0,750 g de mesocarpo de coco babaçu e 1,000 g de glicerol para 100 mL de água destilada usada na elaboração do gel. O alginato e mesocarpo de coco babaçu foram dissolvidos em água destilada sob constante agitação em um Turrax (Fisaton, modelo 67, Brasil); em seguida foi adicionado lentamente o glicerol, deixando sob agitação constante a 5000 rpm por 1 hora. A solução foi aquecida até 70 °C e, em seguida foi adicionado lentamente 30 mL de cloreto de cálcio dihidratado 1-4% (m/m). Após a adição de cloreto de cálcio o aquecimento foi desligado e deixou sob agitação por mais 30 minutos. O gel aquecido foi depositado em placas de Petri (15 cm de diâmetro), que por sua vez foram colocadas para secagem a 50 °C em uma estufa com convecção natural por 48 h (SP Labor, modelo 1911, Brasil). Em seguida o material foi removido das placas e armazenado em dessecador a 52% UR por 48 h. Tendo em vista os níveis de *crosslinking* realizados de (1-4% (m/m)), estas formulações foram codificadas como: AM-1, AM-2, AM-3 e AM-4. Os filmes que não foram submetidos ao *crosslinking* com cloreto de cálcio foram codificados como AM-0.

4.3.2 ANÁLISES FÍSICAS DOS FILMES BIOPOLIMÉRICOS

4.3.2.1 Espessura (δ)

Determinou-se a espessura dos filmes usando-se um micrômetro digital (modelo MDC-25S, Mitutoyo, Japão) com resolução de 0,01 mm e tomando 15 medidas em diferentes pontos simétricos, em uma área de 32 cm².

4.3.2.2 Conteúdo de umidade (ω)

Utilizou-se o método gravimétrico com auxílio de estufa (Solar, SL-100A, Brasil) a 105°C por 24h, seguindo a metodologia AOAC 926.12. A umidade foi determinada em triplicata para cada formulação e expressa em fração porcentual mássica.

4.3.2.3 Solubilidade em água (S)

A solubilidade em água foi determinada a partir do método apresentado em Da Silva, D. e colaboradores (2019). Massas determinadas de cada filme (m_i) foram imersas em 50 mL de água destilada e colocada em seguida sob constante agitação em uma mesa de agitação (Termo Fisher Sci Inc, modelo 3545-40-EA, EUA) por 24 h a temperatura ambiente. Em seguida, o material foi colocado para secagem em estufa (Nova Técnica, modelo 400-1ND, Brasil), durante 24 h a 105°C, obtendo-se a massa seca (m_f). Os valores de solubilidade foram encontrados conforme a Equação 17:

$$S = \left\{ \frac{m_i(1-\omega) - m_f}{m_i(1-\omega)} \right\} \times 100 \quad (17)$$

4.3.2.4 Permeabilidade a vapor de água (PVA),

Determinou-se a permeabilidade a vapor de água usando-se a metodologia da ASTM E96-95 (2016), a partir de diferenças de pressão de vapor em recipientes diferentes. Inicialmente foram preparados potes de acrílico com cloreto de cálcio anidro a fim de se manter a umidade dentro do pote em aproximadamente 0%. Os filmes foram cuidadosamente colocados sob o pote que, por sua vez, foi colocado em outro frasco, contendo uma solução de NaCl (Synth, São Paulo, Brasil) no fundo, para manter a umidade relativa de 75%, obtendo-se uma diferença na pressão de vapor. A taxa de aumento na massa total do filme foi obtida através de medidas monitoradas durante 72 h; os valores de PVA foram obtidos usando a Equação 18.

$$PVA = \left[\frac{G\delta}{A_e \Delta P_a} \right] \quad (18)$$

Onde: δ é a espessura do filme (mm), A_e é a área exposta do filme (m^2), ΔP_a é a pressão parcial de água através do filme (kPa), G é a taxa de permeabilidade de água (g/dia).

4.3.3 ENSAIO DE LIBERAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS

Na análise de liberação, os filmes foram cortados (3x3 cm) e imersos em 20 mL de água destilada a uma temperatura ambiente aproximada de 25°C. Os filmes foram monitorados conforme descrito por Bierhalz e colaboradores (2012), no qual foram depositados em béquer contendo a água destilada, e em intervalos de tempo pré-estabelecidos foram tirados e transferidos para um novo béquer com 20 mL de água destilada incólume. As amostras de solução obtidas eram então guardadas em refrigerador a aproximadamente 10°C.

A concentração de compostos fenólicos foi determinada utilizando o método colorimétrico de Folin-Ciocalteu, de acordo com a metodologia de Maniglia e Tapia-Blácido (2016), na qual 0,5 mL do extrato obtido foram misturados com 0,5 mL da solução 1:7 do reagente de Folin-Ciocalteu e 1 mL de solução 0,5M de carbonato de sódio. O resultado foi mensurado a um comprimento de onda de 725 nm em um espectrofotômetro (Agilent, Cary 50, EUA), Figura 7, e o resultado expresso em mg de ácido gálico/100 g de amostra. A calibração foi feita com soluções de concentrações conhecidas de ácido gálico, medindo-se a absorbância para cada concentração obtendo-se, deste modo, uma curva de calibração utilizada posteriormente na determinação das concentrações das alíquotas das amostras de extratos, em 5 pontos de concentração diferentes.

Figura 7 - Espectrofotômetro na região do UV-visível (Agilent, Cary 50, EUA) utilizado na determinação de compostos fenólicos totais.



Fonte: Próprio Autor (2020).

4.3.4 DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE DIFUSÃO E PARÂMETROS DOS MODELOS

A partir dos dados obtidos anteriormente para as concentrações em tempos distintos, as relações foram estabelecidas para concentração em cada tempo de liberação nos extratos, somando-se as concentrações acumuladas. Usou-se, então dos modelos de liberação difusional em placa plana (Equação 6), Higuchi (Equação 8), Lei da Potência (Equação 10), modelo proposto por Batycky e colaboradores (1997) (Equação 13) e modelo proposto por Lao, Venkatraman e Peppas (2008, 2009) (Equações 15 e 16).

Utilizou-se o *software* MATLAB 2013a (The Mathwork Inc., Natick, EUA) para realizar o ajuste não linear dos pontos experimentais com os modelos propostos e a partir de dados aproximados, encontrou-se os parâmetros de interesse nos modelos, como as constantes de taxa de degradação e as difusividades.

4.5 Análise estatística

Para analisar os dados experimentais obtidos na análise física dos filmes foi aplicado o teste de comparação de médias (teste de Tukey) para determinar a significância estatística ($p < 0,005$) usando o *software* Statistica V9 (Statsoft, Tulsa, EUA).

Na otimização dos dados, os parâmetros estatísticos para avaliar a qualidade do ajuste foram o coeficiente de correlação (R^2) e o erro relativo médio (MRE) (Equação 19) no qual o valor mais elevado de R^2 indica o melhor modelo.

$$MRE(\%) = \frac{100}{N} \sum_{k=1}^N \left| \frac{X_e - X_e^*}{X_e} \right| \quad (19)$$

Onde: X_e^* representa a variável analisada predita pelos modelos de ajuste.

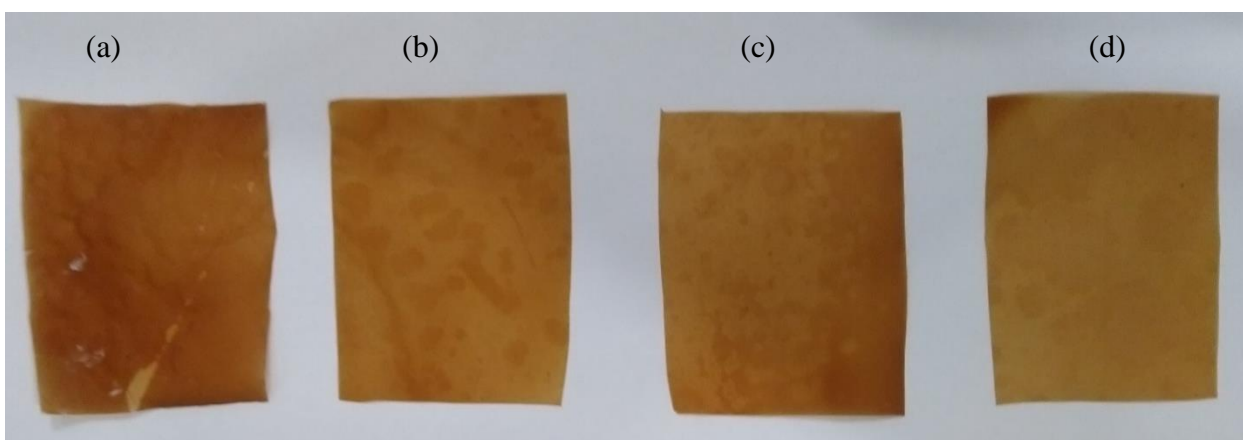
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dividiu-se os resultados de forma que se pudesse estabelecer uma relação lógica nas discussões dos mesmos. Iniciou-se estabelecendo as questões voltadas às características físicas, prosseguindo às discussões dos modelos matemáticos implementados.

5.1 Análises físicas dos filmes

Seguindo a metodologia citada, os filmes foram obtidos em sua maioria homogêneos, sem falhas e de coloração amarronzada (devido à presença do mesocarpo de coco babaçu), como pode ser observado nas amostras apresentadas na Figura 8. Os filmes reticulados tinham facilidade de sair do suporte e eram lisos e resistentes à manipulação, entretanto as replicatas dos filmes sem reticulação, de código AM-0, eram pouco resistentes, enrugados e de difícil retirada do suporte. Como pode ser observado na Figura 8a, o filme AM-0 continham falhas da retirada das placas de Petri.

Figura 8 - Fotografia dos filmes biopoliméricos de alginato e mesocarpo de coco babaçu: (a) AM-0, (b) AM-1, (c) AM-2, (d) AM-3 e (e) AM-4.



Fonte: Próprio Autor (2020).

Na elaboração dos filmes biopoliméricos notou-se que seria necessário um estudo voltado para vazões mínimas de solução de reticulante, para evitar formação de corpos durante a mistura. Foi verificado ainda que usando a mesma vazão de agente de *crosslinking* a 3% (m/m) de CaCl_2 do que a 1% (m/m), por exemplo, alguns corpos podiam ser observados durante o processo. Estes corpos tendiam após algum tempo de mistura a se dispersar e diluir. Apesar disso, não se sabe como estas formações acabam por interferir na formação dos retículos. O que

pode ter ocorrido, foi uma gelificação heterogênea, que foi mais visível durante o processo de secagem acarretando falhas microestruturais nos filmes (SANTANA; KIECKBUSCH, 2013).

Observou-se também que algumas replicatas dos filmes elaborados em composições superiores a 1% de agente de *crosslinking* continham secagem irregular, Figura 9, o que inutilizava estas replicatas na continuidade das análises. Foi observado que havia uma relação direta entre a massa depositada de gel aquecido e a ocorrência destas falhas: os filmes que tiveram depositadas algumas gramas a mais nas placas que os 75 g da metodologia (LOPES *et al.*, 2020) apresentaram geralmente estas falhas. Tornou-se difícil também o controle destas massas depositadas devido ao gel aquecido estar evaporando vapor de água. Uma abordagem por volume pode ser avaliada para evitar tal ocorrência. Os géis com graus elevados de agente reticulante eram ainda mais encorpados e difíceis de controlar as massas, devido ao tempo que levavam para que eles se tornassem ainda mais espesso, que era curto.

Figura 9 - Filme de alginato e mesocarpo de coco babaçu com secagem irregular, uma replicata da formulação AM-3.



Fonte: Próprio Autor (2020).

Os resultados para os parâmetros físicos (espessura, umidade, solubilidade e permeabilidade ao vapor de água) estão presentes na Tabela 2. A reticulação aplicada nos filmes fica evidente na diminuição geral dos parâmetros, exceto principalmente na umidade, provavelmente por não ter sido utilizada convecção forçada, diferente da literatura, fazendo com que os filmes gradualmente acumulassem umidade nos cristais dos sais formados.

As espessuras diminuíram de maneira proporcional ao grau de *crosslinking*, ou seja, filmes com maiores graus de *crosslinking* se tornaram cada vez menos espessos, variando de 0,183 a 0,122 mm, sendo a maior espessura para o filme AM-0 e a menor para o AM-4. Este

pode ser o fator mais significativo da modificação causada pelo *crosslinking* sobre as propriedades de liberação de espécies bioativas, de forma que a diminuição da espessura afeta diretamente os resultados das equações dos modelos implementados.

Tabela 2 – Espessura (δ), umidade (ω), solubilidade (S) e permeabilidade a vapor de água (PVA) para os filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu em diferentes graus de *crosslinking*.

Biopolímeros	δ (mm)	ω (%)	S (%)	PVA*
AM-0	0,183±0,023 ^c	39,043±1,757 ^{bc}	41,981±11,144 ^b	8,732±1,239 ^b
AM-1	0,170±0,001 ^b	39,118±1,647 ^{bc}	27,646±4,179 ^a	6,196±0,411 ^{ab}
AM-2	0,173±0,006 ^{bc}	32,382±1,189 ^a	34,098±3,377 ^{ab}	7,309±1,092 ^{ab}
AM-3	0,126±0,004 ^a	48,141±9,976 ^c	35,151±3,081 ^{ab}	5,261±1,104 ^a
AM-4	0,122±0,007 ^a	45,112±10,276 ^c	34,246±4,079 ^{ab}	-

Fonte: Próprio Autor (2020). *Permeabilidade ao vapor de água (g.mm/m².dia.kPa); Média \pm desvio padrão; Médias com a mesma letra em cada coluna indicam que não há diferença significativa (p<0,05) pelo teste de Tukey.

Os valores de umidade variaram de 32,382 a 48,141% e de solubilidade de 27,646 a 41,981%. No caso da umidade os efeitos esperados de diminuição dos índices conforme aponta a literatura (LOPES *et al.*, 2020; DA SILVA *et al.*, 2019b; BIERHALZ *et al.*, 2014) não foram observados, como supracitado, devido possivelmente ao uso de uma estufa sem convecção forçada. Observou-se também que os valores de solubilidade apresentaram diminuição em relação aqueles com reticulação e aqueles sem reticulação, mas entre as formulações que havia reticulação não foram vistas diferenças significativas.

A permeabilidade ao vapor de água também apresentou diminuição progressiva com o aumento do grau de *crosslinking*, tal como a espessura, o que pode ser explicado devido estas propriedades serem dependente uma da outra. Os valores variaram de 5,261 a 8,732 g.mm/m².dia.kPa, sendo o menor valor para a formulação de maior grau de *crosslinking* obtido, código AM-3 e o maior valor para a formulação sem *crosslinking*, código AM-0. Estes valores foram semelhantes aqueles encontrados em filmes de alginato e blendas de alginato com pectina e amido (BIERHALZ, DA SILVA e KIECKBUSCH, 2012; HARPER, 2016; TEDESCHI *et al.*, 2018). Os filmes de formulação AM-4 eram muito quebradiços e não se encaixavam no

suporte dos potes do ensaio de permeabilidade a vapor de água, portanto, não foi possível determinar estes resultados.

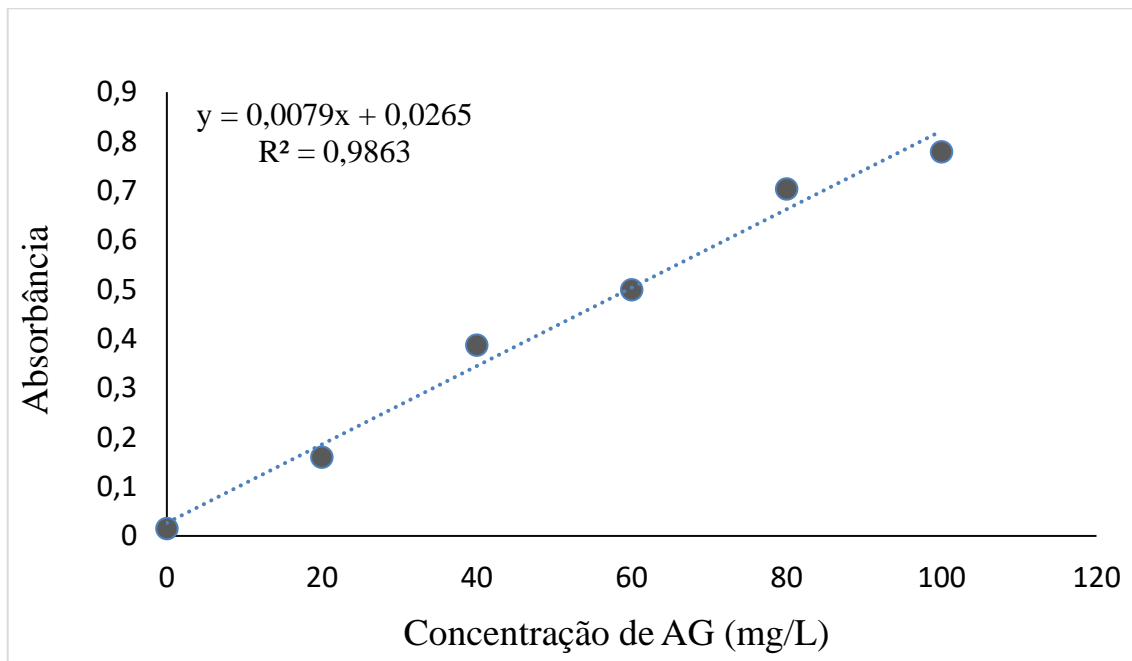
Tornou-se também relevante observar que, diferente do que é percebido na literatura (MARTINEZ *et al.*, 2014), apesar do aumento do grau de *crosslinking* não se diminuiu a solubilidade, que é bastante ligada à microestrutura do material, como aponta índices do teste de Tukey, a partir de 1% de *crosslinking*. Somente a partir de análises de determinação de quantidade de grupos M e G e realizando relações estequiométricas permitiriam determinar o grau máximo de *crosslinking* dos filmes em questão. É possível que os sais cloreto de cálcio e cloreto de sódio dentro e nas superfícies dos filmes tenham se formado, ao contrário do previsto onde os cátions presentes nestes sais atuariam no *crosslinking*. Pode-se inferir que este fenômeno acabou permitindo diferentes interações do material com a água, criando estruturas cristalinas hidratáveis dos sais citados, o que poderia ser comprovado a partir de análises de cristalinidade (como difração por Raios-X) e análise da microestrutura (utilizando microscopia por varredura eletrônica ou microscopia de sonda, como de força atômica). Além disso, interações de *crosslinking* podem ter ocorrido entre a matriz e as adições, portanto é necessário analisar mais a fundo estes mecanismos mais complexos de *crosslinking* do alginato em blendas com outros polímeros.

5.2 Liberação de compostos fenólicos

Nos tópicos que se seguem são apresentados os resultados para os coeficientes de difusão encontrados a partir dos modelos matemáticos utilizados, conjugados com as informações estatísticas relevantes para qualidade de ajuste dos modelos. Os gráficos apresentados a seguir, Figuras 11-16, ilustram a representação do modelo perante os dados experimentais.

Percebe-se que para obtenção dos resultados de concentração de compostos fenólicos das amostras em diferentes intervalos de tempo a partir do método utilizando o reagente de Folin-Ciocalteu, foi utilizada a curva de calibração obtida, Figura 10.

Figura 10 - Curva de calibração para o ácido gálico em diferentes concentrações.



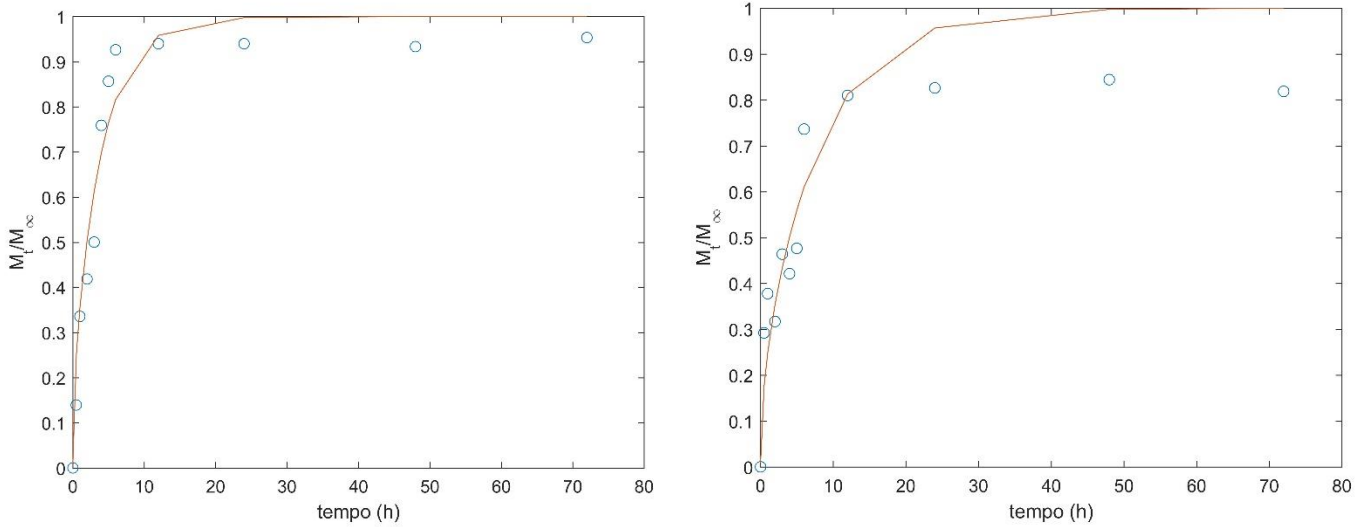
Fonte: Próprio Autor (2020).

Para o pó do mesocarpo de coco babaçu encontrou-se uma concentração de $601,4 \pm 21,1$ mg de equivalentes em ácido gálico/100 g de amostra, um alto teor quando comparado com a literatura que utiliza o mesocarpo para elaboração de filmes (MANIGLIA; TAPIA-BLÁCIDO, 2016), mas em concordância com outros valores encontrados (HOLANDA *et al.*, 2020). Esta variação pode ser explicada por características regionais de cada fruto em diferentes condições climáticas de cada região.

5.2.1 Modelo Difusivo

Na utilização do modelo difusivo em placa plana, Equação 6, percebeu-se que houve certo ajuste principalmente nos primeiros resultados de liberação, Figura 11. Os valores de difusividade, Tabela 3, são semelhantes aqueles encontrados em Bierhalz e colaboradores (2012), para filmes de pectina/alginato. Como se esperava, os filmes reticulados liberaram antioxidante em uma menor taxa, permitindo uma liberação mais gradual de antioxidantes, o que é positivo na elaboração de uma embalagem alimentícia, que precisa que o filme conserve por mais tempo o alimento. Já o filme sem reticulação liberou quase 90% de seu conteúdo nas primeiras dez horas de ensaio, o que poderia ser avaliado como satisfatório para aplicações médico-farmacêuticas (ADERIBIGBE; BUYANA, 2018).

Figura 11 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo matemático difusão em uma placa plana (—).



Fonte: Próprio Autor (2020).

Os valores de coeficiente de determinação mostram que o modelo se ajustou relativamente bem ao fenômeno de liberação nos filmes; notou-se uma diminuição da difusividade com a reticulação (passando de $1,004 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$, dos filmes sem reticulação, para $2,739 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$, dos filmes com reticulação) (Tabela 3). Pode-se afirmar que caminhos tortuosos foram criados para que o filme intumescesse e o antioxidante pudesse ser transferido do filme para o meio aquoso (BIERHALZ *et al.*, 2014). Os valores de MRE indicaram valores razoáveis para representação dos dados experimentais pelo modelo, entre 15 e 20% (DA SILVA *et al.*, 2019b).

Tabela 3 - Coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de compostos fenólicos nos filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu para o modelo de difusividade em placa plana.

Formulação	D_1 (cm^2/s)	R^2_1	MRE (%)
AM-0	$1,004 \times 10^{-9}$	0,955	16,434
AM-1	$2,739 \times 10^{-10}$	0,9135	18,303

Fonte: Próprio Autor (2020).

¹ valores determinados com uso da Equação 6.

5.2.2 Modelo de Higuchi e Lei da Potência

A Tabela 4, que segue, apresenta os resultados obtidos para as taxas do modelo de Higuchi e os coeficientes de difusividade para o modelo de Regra da Potência. Salienta-se que a aplicação destes dois modelos se dá em $M_t/M_\infty < 0,6$. Nas constantes de taxa e coeficiente de difusividade foi possível observar uma ligeira diminuição entre os filmes com *crosslinking* em relação aqueles sem *crosslinking*.

Foi possível notar que poucas mudanças microestruturais causadas pela reticulação tenham modificado a liberação inicial. Outros modelos, como os propostos por Batycky e colaboradores e Lao-Venkatraman-Peppas, mostram que os sistemas poliméricos degradáveis têm uma fase inicial de degradação que não é exatamente governada por difusão ou erosão. Conforme elucidado por Thakhiew e colaboradores (2011) o modelo utilizado pode ser assumido a difusividade constante, devido ao intumescimento dos filmes acontecer de forma rápida; apesar de uma inicial variação, a difusividade se torna rapidamente constante, o que explica o comportamento principalmente do filme AM-0 que apresenta rápido intumescimento.

Tabela 4 - Constante de taxa de liberação (d), coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de compostos fenólicos nos filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu para os modelos de Higuchi e Lei da Potência.

Formulação	d_1 (cm ² /s)	R^2_1	MRE ₁ (%)	D_2 (cm ² /s)	R^2_2	MRE ₂ (%)
AM-0	$8,136 \times 10^4$	0,813	13,909	$8,288 \times 10^{-10}$	0,938	20,937
AM-1	$2,767 \times 10^4$	0,769	19,162	$1,307 \times 10^{-10}$	0,825	20,809

Fonte: Próprio Autor (2020).

¹ valores determinados com uso da Equação 8.

² valores determinados com uso da Equação 9.

Valores de MRE em aproximadamente 20% na maioria das simulações representam uma avaliação razoável da aplicação dos modelos nos dados experimentais, mas ainda não satisfatória, conforme apresentam as Figuras 12 e 13. Os dados experimentais apresentaram comportamento anômalo, mas próximos aqueles dos sistemas degradáveis. Apesar de ainda não ser a análise dos modelos de sistemas degradáveis, fica claro nos gráficos das Figuras 12 e 13 nos tempos 3h, para os filmes AM-0, e 2,5h, para os filmes AM-1; os tempos de transição de mecanismo. Ainda é possível que se tratasse de um erro de leitura, ou mesmo de concentração irregular na amostra analisada. Entretanto, os resultados de ajuste dos modelos degradáveis que seguem nos tópicos a seguir demonstram que não foi o caso.

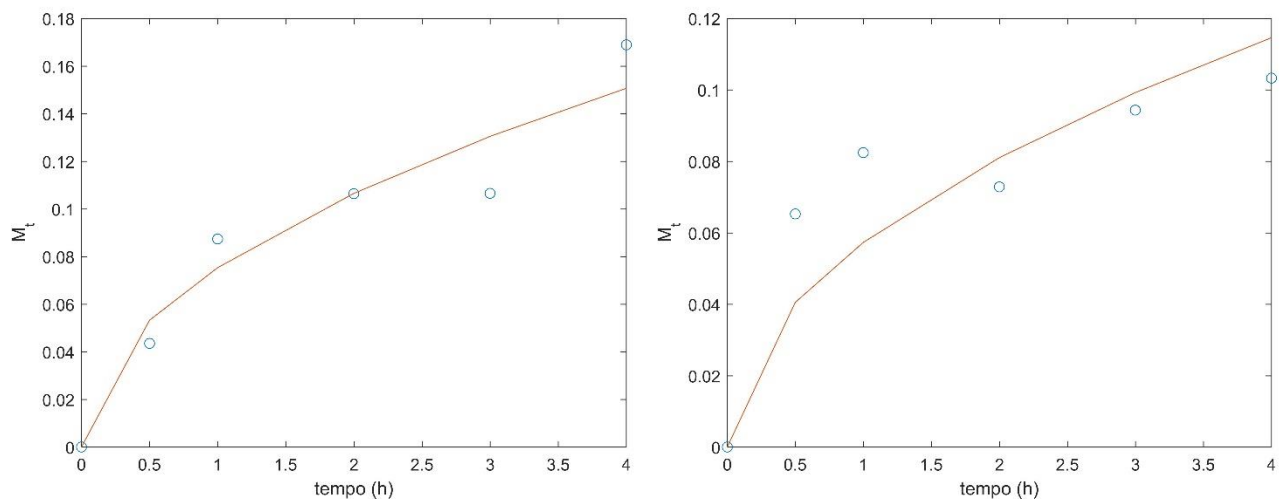
Apresentam-se na Tabela 5 os parâmetros obtidos na simplificação da Lei da Potência, Equação 10. Os valores do coeficiente exponencial n é semelhante aos de Bierhalz e colaboradores (2012) no filme AM-0, na qual é caracterizada por uma difusão anômala, onde o mecanismo de difusão e da conformação das cadeias poliméricas são de ordem de magnitude parecidas. Afinal, os sistemas degradáveis apresentam realmente tal comportamento. Para blendas de alginato e pectina os valores de n foram de aproximadamente 0,89. Para o filme com reticulação, encontrou-se ainda um valor que caracteriza um sistema com difusão quase-Fickiana ($n=0,211$), neste caso, por se tratar de um sistema mais estável a degradação, efeitos das modificações das cadeias poliméricas não foram suficientes para atuar como influenciadores na difusão do material no tempo estudado.

Tabela 5 - Expoente de difusão (n), constante de difusão (k) e coeficiente de determinação (R^2) da liberação de compostos fenólicos, modelados pela Equação da Lei de Potência (Equação 10).

Formulação	n	k (s^{-1})	R^2	MRE (%)
AM-0	0,704	0,266	0,951	12,784
AM-1	0,211	0,343	0,684	7,569

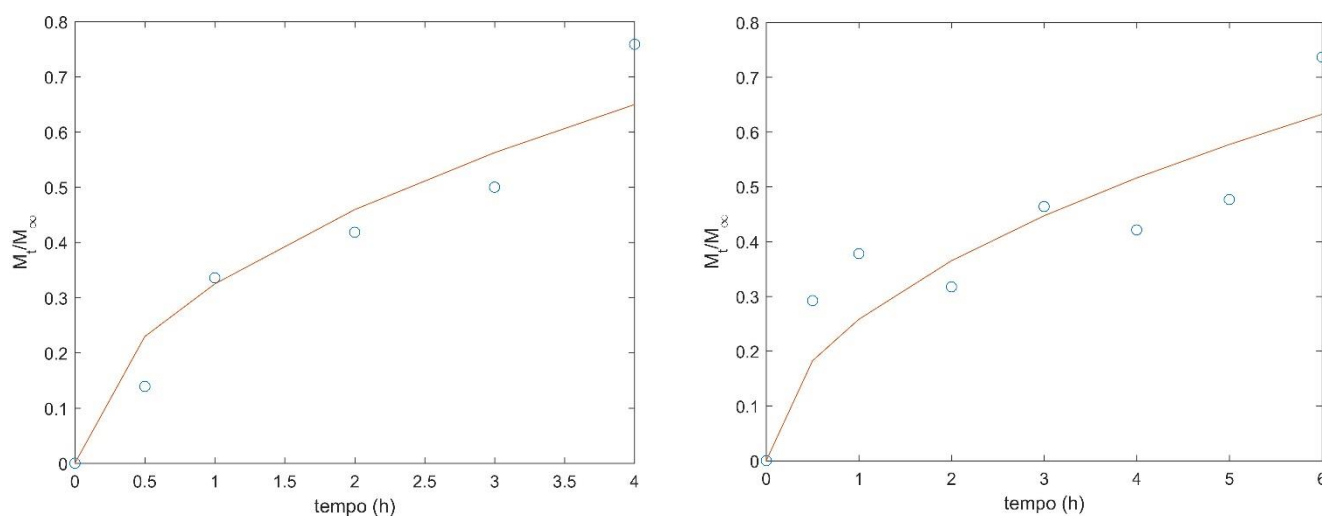
Fonte: Próprio Autor (2020).

Figura 12 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (\bullet), modelo de Higuchi ($-$).



Fonte: Próprio Autor (2020).

Figura 13 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo da Lei da Potência (—).



Fonte: Próprio Autor (2020).

5.2.3 Modelo de Batycky e colaboradores Lao-Venkatraman-Peppas

As Tabelas 6, 7 e 8 apresentam os parâmetros obtidos para os modelos de Batycky e Lao-Venkatraman-Peppas. As difusividades obtidas são semelhantes às encontradas pelo Modelo Difusivo, principalmente quando observado o tamanho da grandeza física. Neste caso, como assinalado na Tabela 6, baixos valores de $MRE < 10,869$, mostrando os melhores ajustes observados. É interessante notar que apesar das semelhanças dos valores apresentados na Tabela 6 para o coeficiente de difusividade, tanto em grau de grandeza quando ao valor específico (AM-0 em aproximadamente $6,000 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ e AM-1 em $2,000 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$), estes valores se distanciam daqueles encontrados nos outros modelos propostos.

Assim foi possível assinalar que os valores mais corretos de coeficiente de difusividade sejam resultados do modelo com melhor coeficiente de determinação e erro relativo médio. Estes valores são encontrados no modelo de Lao-Venkatraman-Peppas para misturas poliméricas, que são os dados apresentados nas Tabelas 7 e 8. Foi possível concluir, portanto, que os materiais apesar de visualmente bem dispersos no filme, podem estar presentes em camadas microscópicas que dividem entre si forte conexão na modulação da liberação de compostos fenólicos.

Córdoba, Deladino e Martino (2013) analisaram o efeito da adição de amido em filmes de alginato adicionado com antioxidantes da erva-mate, no qual observaram uma diminuição da taxa de liberação dos antioxidantes. Entretanto, no caso do presente trabalho, os

antioxidantes estão presentes na fonte de amido utilizada (mesocarpo de coco babaçu), portanto, os grânulos de amido não serviram como barreiras para a liberação de bioativos, mas como agente modulador do aumento da taxa de liberação. Lopes e colaboradores (2020) sugeriram que a presença dos grânulos de amido acaba por causar defeitos na microestrutura dos filmes, fazendo com que eles se tornem menos compactos e com mais vacâncias para umidade e lento intumescimento.

Tabela 6 - Coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de compostos fenólicos nos filmes de alginato e mesocarpo de coco babaçu para os modelos de Batycky e Lao-Venkatraman-Peppas.

Formulação	D_1 (cm ² /s)	R^2_1	MRE (%)	D_2 (cm ² /s)	R^2_2	MRE (%)
AM-0	$6,318 \times 10^{-9}$	0,960	9,930	$6,326 \times 10^{-9}$	0,947	9,762
AM-1	$2,110 \times 10^{-10}$	0,870	10,869	$2,300 \times 10^{-10}$	0,746	8,856

Fonte: Próprio Autor (2020).

¹ valores determinados com uso da Equação 13.

² valores determinados com uso da Equação 15.

Os valores encontrados dos parâmetros do modelo de Batycky, Tabela 7, mostraram essencialmente que, apesar de bem representado pelo Modelo Difusivo, é bastante provável que a liberação dos compostos fenólicos para os filmes sem reticulação é essencialmente governada pela ruptura da estrutura do material, hidrólise das cadeias poliméricas do alginato e MCB. O valor baixo de k_d para os filmes sem reticulação em relação aqueles que foi realizado o processo, mostra que a dessorção dos antioxidantes aconteceu sem muitos empecilhos, o que explica a rápida liberação, como se observa na Figura 14.

Tabela 7 - Parâmetros do modelo de Batycky, Equação 13.

Formulação	ϕ_b	k_d	R^2
AM-0	1,000	0,007	0,960
AM-1	0,320	4,269	0,870

Fonte: Próprio Autor (2020).

Podem ser observados os parâmetros encontrados no modelo de Lao-Venkatraman-Peppas, presentes na Tabela 8, onde é interessante notar o baixo coeficiente de determinação (Tabelas 6 e 7) que este modelo apresenta para os filmes AM-1. Apesar disso, algumas informações podem ser obtidas pelos parâmetros apresentados. A degradação dos filmes sem

crosslinking pode ser observada com os altos valores das constantes de degradação e tempos governados pela ruptura inicial e controlada. Para aplicação como filmes comestíveis e embalagens de alimentos, este tipo de constatação é negativa, mas para aplicação como proteção transdérmica (CHO *et al.*, 2010), altas taxas de degradação são desejadas.

Tabela 8 - Parâmetros do modelo de Lao-Venkatraman-Peppas, Equação 15.

Formulação	ϕ_b	ϕ_r	ϕ_d	k_b	k_r	t_b	t_r	R^2
AM-0	0,422	1,214	0,407	0,110	0,012	64,958	54,575	0,947
AM-1	0,012	0,002	0,136	0,001	0,000	0,476	4,232	0,764

Fonte: Próprio Autor (2020).

É possível observar para os filmes AM-1, pelos parâmetros apresentados nos modelos de Batycky e de Lao-Venkatraman-Peppas, que a degradação apenas governa o procedimento inicial de liberação, no caso, como apresentada na Tabela 8, durante cerca de 4 horas. De forma a evitar este processo, reticulações complementares podem ser aplicadas, garantindo uniformidade na superfície. Esta técnica tem sido muito usada, na qual apresenta, a partir de microscopia eletrônica de varredura, superfícies mais lisas e uniformes (BIERHARLZ *et al.*, 2014; LOPES *et al.*, 2020).

As Tabelas 9 e 10 apresentam os parâmetros dos modelos, coeficiente de determinação e coeficiente de difusividade para cada um dos componentes da blenda polimérica. Essencialmente se observa que o mesocarpo de coco babaçu não tem grande efeito sobre a liberação nos filmes com *crosslinking*. É provável que a compactação do alginato devido aos íons de cálcio sejam os principais moduladores da liberação, apesar das características intrínsecas dos grânulos de amido.

Em um trabalho recente, O'Donnel, Oporto-Velázquez e Comolli (2020) utilizaram o modelo de Lao-Venkatraman-Peppas na liberação controlada de acetaminofeno, droga terapêutica contra a dor, em filmes de álcool polivinílico com nanocelulose, obtendo tanto resultado semelhante de valores de parâmetro quando de ajuste do modelo com os dados experimentais ($R^2 > 0,990$ em ambos os trabalhos). Como análise geral, pode-se avaliar que o filme com *crosslinking* apresentou melhores resultados e governou pela difusão do que pelas fases de dissolução induzida e prolongada, como pode ser observado pelo Modelo Difusivo apresentar um ajuste satisfatório. Ainda é possível perceber estes ajustes entre pontos experimentais e modelos no Apêndice C, nos gráficos de erros residuais.

Tabela 9 - Parâmetros do modelo, coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de Lao-Venkatraman-Peppas para o alginato, Equação 16.

Formulação	D_A (cm²/s)	$\phi_{b,A}$	$\phi_{r,A}$	$\phi_{d,A}$	$k_{b,A}$	$k_{r,A}$	$t_{b,A}$	$t_{r,A}$	R^2	MRE(%)
AM-0	3,509x10 ⁻⁹	0,001	0,143	0,005	0,000	0,012	0,331	1,190	0,999	7,347
AM-1	3,940x10 ⁻¹⁰	0,000	0,161	0,000	0,000	0,008	0,000	0,895	0,997	8,774

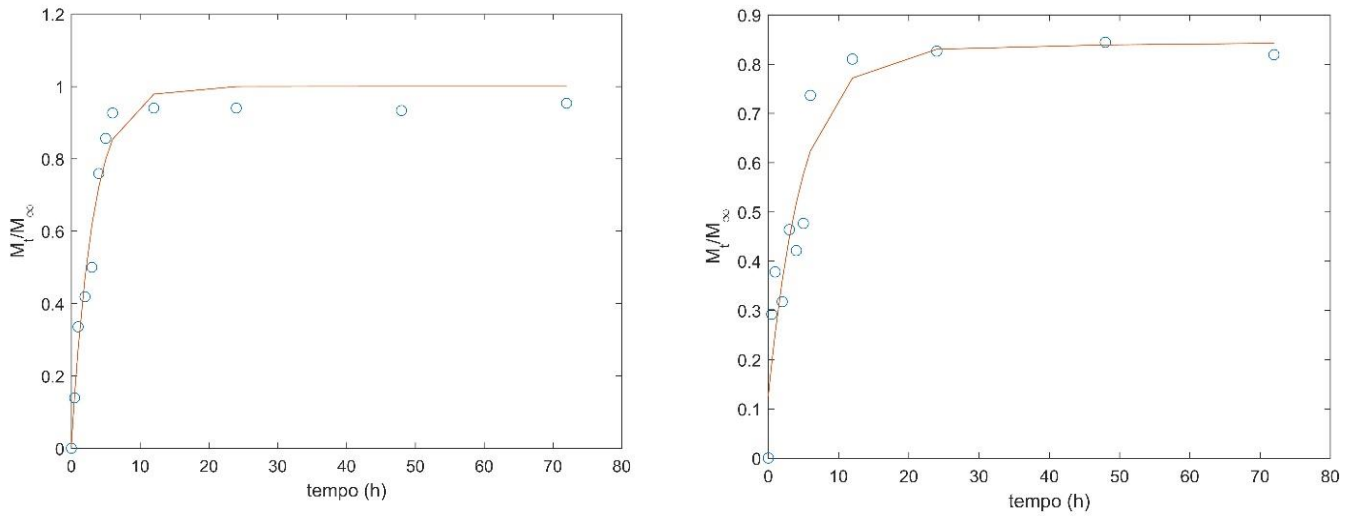
Fonte: Próprio Autor (2020).

Tabela 10 - Parâmetros do modelo, coeficiente de difusividade (D), coeficiente de determinação (R^2) e erro relativo médio (MRE) de Lao-Venkatraman-Peppas para o mesocarpo de coco babaçu, Equação 16.

Formulação	D_B (cm²/s)	$\phi_{b,B}$	$\phi_{r,B}$	$\phi_{d,B}$	$k_{b,B}$	$k_{r,B}$	$t_{b,B}$	$t_{r,B}$	R^2	MRE(%)
AM-0	3,101x10 ⁻⁹	0,004	0,038	0,022	0,000	0,012	0,331	1,062	0,999	7,347
AM-1	4,050x10 ⁻¹⁰	0,000	0,022	0,000	0,000	0,000	0,887	1,310	0,997	8,774

Fonte: Próprio Autor (2020).

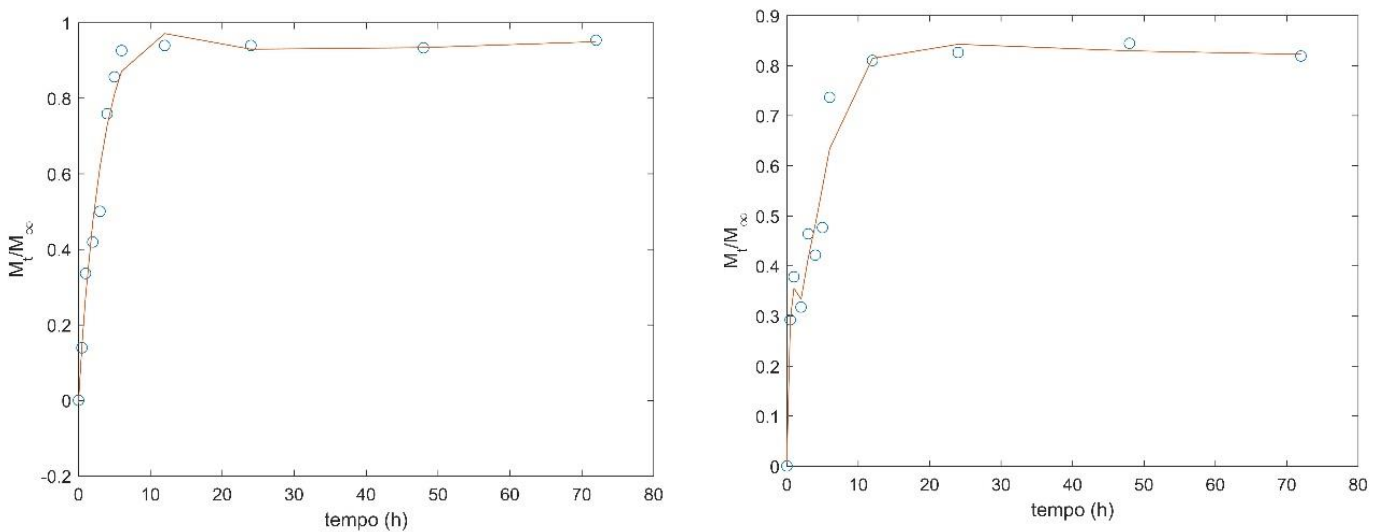
Figura 14 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo proposto por Backyly (—).



Fonte: Próprio Autor (2020).

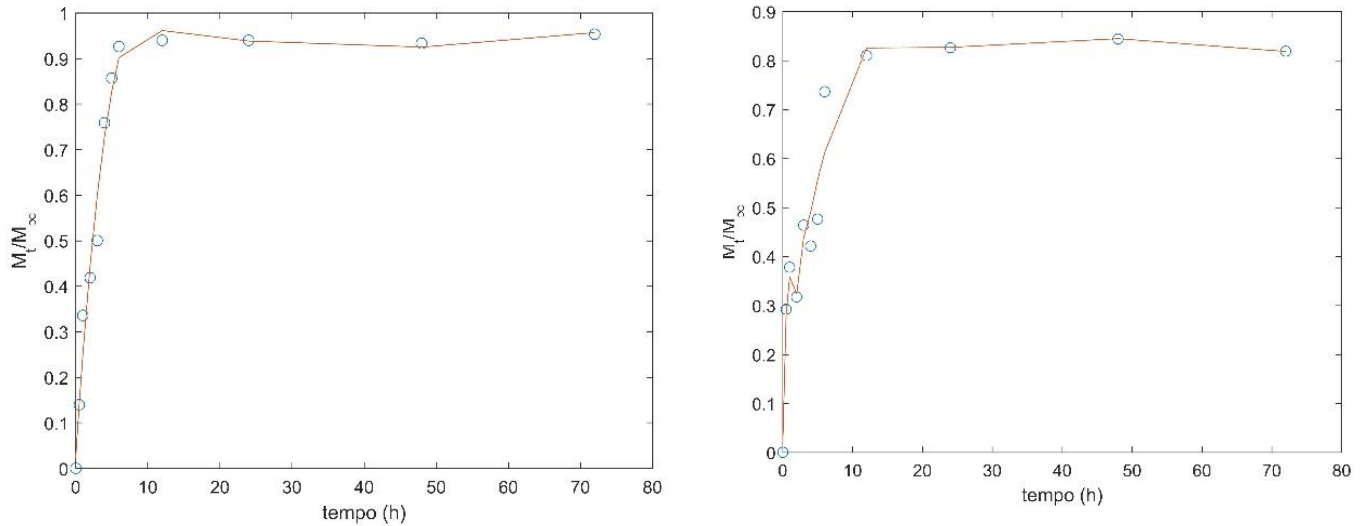
As Figuras 14 e 15 apresentam os gráficos de liberação para o modelo de Backyly e Lao-Venktraman-Peppas, onde mais uma vez se assinala as diferenças na liberação inicial em relação aquelas da fase de liberação prolongada.

Figura 15 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo proposto por Lao-Venktraman-Peppas (Equação 15) (—).



Fonte: Próprio Autor (2020).

Figura 16 - Liberação fracional de compostos fenólicos: à esquerda filmes AM-0 e à direita filmes AM-1. Dados experimentais (●), modelo proposto por Lao-Venktraman-Peppas para blendas poliméricas (Equação 16) (—).



Fonte: Próprio Autor (2020).

A Figura 16, acima, mostra os gráficos que apresentaram melhor ajuste, no qual o modelo Lao-Venktrama-Peppas teve $R^2 > 0,997$ e $MRE < 8,774$. Pode-se concluir que no caso de blendas poliméricas, é necessário que se faça o uso deste modelo para cada elemento da blenda, dado a baixa temperatura que se propõe realizar a mistura do gel polimérico, apresentando baixa solubilidade dos grânulos de amido e formação de fases heterogêneas no filme.

O conjunto dos resultados obtidos mostra que é provável que os componentes da blenda se comportam de maneira conjunta, mas cada um com suas peculiaridades. É interessante notar, entretanto, que os diferentes modelos trouxeram diferentes informações sobre o fenômeno de liberação controlada. Fica evidente em todos eles também o diferente comportamento dos filmes com e sem *crosslinking*.

6. CONCLUSÃO

Na elaboração dos filmes biopoliméricos de alginato e mesocarpo de coco babaçu em diferentes graus de *crosslinking* foi possível perceber, a partir dos resultados das propriedades físicas e dos ensaios de liberação de antioxidante (compostos fenólicos), que o material tem potencial para ser utilizado como embalagem bioativa. Observou-se que o modelo de Lao-Venktramann-Peppas para blendas poliméricas representou melhor o sistema ($R^2 > 0,997$ e $MRE < 8,774$). Os filmes com *crosslinking* tiveram diminuição na difusividade de compostos fenólicos ($6,326 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ para $2,300 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ – valores obtidos pelo modelo sem considerar a blenda), portanto tendo liberação mais controlada dos antioxidantes em questão. Estes filmes têm potencial para serem utilizados como embalagens alimentícias ativas, podendo conservar alimentos frescos em suas primeiras 72 horas.

Apesar dos resultados apresentados serem promissores, ainda pode-se sugerir a utilização de outras análises complementares que podem ser realizadas para confirmação das modificações microestruturais dos filmes poliméricos elaborados. Inclui-se, portanto, análises mecânicas, difratometria de Raios-X para confirmação dos índices de cristalinidade com aumento de *crosslinking* e microscopias (como a eletrônica de varredura e/ou de força atômica) para visualização da microestrutura e topografia das superfícies dos filmes.

Pode-se então afirmar que o caminho para desenvolvimento de embalagens plásticas sustentáveis, degradáveis e ativas é longo, mas o estudo dos materiais, procedimentos e processos é necessário, em vista que estes produtos se tornam cada vez mais presentes em nosso cotidiano. Os modelos multifásicos de liberação de espécies têm se mostrado com bom ajuste a dados experimentais, mostrando potencial em seu uso para elaboração de materiais de aplicações específicas, servindo como base na modulação desta liberação para diferentes tipos de alimentos e necessidades.

REFERÊNCIAS

- ADERIBIGBE, B. A.; BUYANA, B. Alginate in Wound Dressings. **pharmaceutics**, v. 42, n. 10, p. 1-19, 2018.
- ARAÚJO, E. M. M. et al. Ativação in vitro do sistema complemento como mecanismo imunomodulador induzido pelo mesocarpo de babaçu. **Revista Ciência e Saúde**, v. 15, n. 1, p. 05-10, 2013.
- ASHTER, S. A. **Introduction to Bioplastics Engineering**. Oxford: Elsevier, 2016.
- ASTM. Standard test methods of water vapor transmission of materials. American society for testing and materials, Philadelphia, E 96-95, 2016.
- AZEREDO, H. M. C.; WALDRON, K. W. Crosslinking in polysaccharide and protein films and coatings for food contact - A review. **Trends in Food Science & Technology**, 2016. 109-122.
- BARROQUEIRO, E. S. B. et al. Evaluation of acute toxicity of babassu mesocarp in mice. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 21, n. 4, p. 710-714, 2011.
- BARROQUEIRO, E. S. B. et al. Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1-7, 2016.
- BATISTA, P. C. et al. Efeito do Extrato Aquoso de *Orbignya phalerata* (Babaçu) na cicatrização do estômago em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, n. 3, p. 26-32, 2006.
- BATYCKY, R. P et al. A Theoretical Model of Erosion and Macromolecular Drug Release from Biodegrading Microspheres. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 86, p.1464-1476, n.12, 1997.
- BENBETTAÏBE, N. et al. Impact of functional properties and release kinetics on antioxidant activity of biopolymer active films and coatings. **Food Chemistry**, v. 242, p. 369-377, 2018.

BERGMAN, T. L. et al. **Fundamentos de Transferência de Calor e de Massa**. 7ª. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2015.

BIERHALZ, A. C. K. et al. Effect of calcium and/or barium crosslinking on the physical and antimicrobial properties of natamycin-loaded alginate films. **Food Science and Technology**, v. 57, p. 494-501, 2014.

CAETANO, N. et al. Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 132-135, 2002. ISSN ISSN 0102-695X.

CALLISTER JR., W. D.; RETHWISCH, D. G. **Ciência e engenharia de materiais: uma introdução**. 8 ed. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

CHO, W. J.; OH, S. H.; LEE, J. H. Alginate Film as a Novel Post-Surgical Tissue Adhesion Barrier. **Journal of Biomaterials Science**, v. 21, p. 701–713, 2010.

CRANK, J. **The Mathematics of Diffusion**. 2ª Edição. ed. Londres: Oxford University Press, 1975.

CRUZ, R. M. S. (Ed.). **Food Packaging: Innovations and Shelf-Life**. 1ª. ed. Boca Raton: CRC Press, 2019.

DA SILVA, D. C. et al. Physical properties of films based on pectin and babassu coconut mesocarp. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 130, p. 419-428, 2019a.

DA SILVA, N. F. et al. Local Knowledge and Conservation Priorities of Medicinal Plants near a Protected Area in Brazil. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, p. 18, 2019b.

DAI, L.; ZHANG, J.; CHENG, F. Effects of starches from different botanical sources and modification methods on physicochemical properties of starch-based edible films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 132, p. 897-905, 2019.

FAROKHI, M. et al. Alginate Based Scaffolds for Cartilage Tissue Engineering: A Review. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 69, n. 4, p. 230–247, 2020.

GARAVAND, F. et al. Improving the integrity of natural biopolymer films used in food packaging by crosslinking approach: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 104, p. 687-707, 2017.

HARPER, B. A. et al. Mechanical and Microstructural Properties of “Wet” Alginate and Composite Films Containing Various Carbohydrates. **Journal of Food Science**, v. 20, n. 1, p. E84-E92, 2016.

JAY, S. M.; SALTZMAN, W. M. Controlled delivery of VEGF via modulation of alginate microparticle ionic crosslinking. **Journal of Controlled Release**, v. 134, p. 26-34, 2009.

KIM, C. et al. Controlling the porous structure of alginate ferrogel for anticancer drug delivery under magnetic stimulation. **Carbohydrate Polymers**, v. 223, 2019.

KUMAR, N.; GOEL, N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. **Biotechnology Reports**, v. e00370, 2019.

LAO, L. L. et al. Modeling of drug release from bulk-degradable polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, 418, 2011. 28-41.

LAO, L. L.; VENKATRAMAN, S. S.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from biodegradable polymer blends. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, p. 796-803, 2008.

LAO, L. L.; VENKATRAMAN, S. S.; PEPPAS, N. A. A novel model and experimental analysis of hydrophilic and hydrophobic agent release from biodegradable polymers. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 90, p. 1054-1065, 2009.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, p. 106– 126, 2012.

- LEMOS, A. L. et al. Biocomposites reinforced with natural fibers. **Revista Matéria**, v. 22, n. 2, 2017.
- LOPES, I. A. et al. Characterization of Pectin Biofilms with the Addition of Babassu Mesocarp and Whey Protein Concentrate. **American Journal of Materials Science**, v. 7, n. 3, p. 64-70, 2017.
- LOPES, I. A. et al. Elaboration and characterization of biopolymer films with alginate and babassu coconut mesocarp. **Carbohydrate Polymers**, v. 234, p. 11747, 2020.
- LÓPEZ CÓRDOBA, A.; DELADINO, L.; MARTINO, M. Effect of starch filler on calcium-alginate hydrogels loaded with yerba mate antioxidants. **Carbohydrate Polymers**, v. 95, n. 1, p. 315–323, 2013.
- MANIGLIA, B. C. et al. Bioactive films based on babassu mesocarp flour and starch. **Food Hydrocolloids**, v. 70, p. 383-391, 2017.
- MANIGLIA, B. C.; TAPIA-BLÁCIDO, D. R. Isolation and characterization of starch from babassu mesocarp. **Food Hydrocolloids**, v. 55, p. 47-55, 2016.
- MANO, J. F. et al. Natural origin biodegradable systems in tissue engineering and regenerative medicine: present status and some moving trends. **Journal of Royal Society Interfaces**, v. 4, n. 17, p. 999-1030, 2007.
- MARTINEZ, A. W. et al. Effects of Crosslinking on the Mechanical Properties Drug Release, and Cytocompatibility of Protein Polymers. **Acta Biomaterials**, v. 10.1016/j.actbio.2013.08.029., 2014.
- MATHIOT, C. et al. Microalgae starch-based bioplastics: Screening of ten strains and plasticization of unfractionated microalgae by extrusion. **Carbohydrate Polymers**, v. 208, p. 142-151, 2019.
- NASCIMENTO, F. R. F. et al. Macrophage activation induced by *Orbignya phalerata* Mart. **Journal of Ethno-pharmacology**, v. 103, p. 53-58, 2006.

NUNES, M. A. B. S. et al. Rheological, mechanical and morphological properties of poly(butylene adipate-co-terephthalate)/thermoplastic starch blends and its biocomposite with babassu mesocarp. **Polymer Testing**, p. 281-288, 2018.

O'DONNELL, K. L. et al. Evaluation of Acetaminophen Release from Biodegradable Poly(Vinyl Alcohol) (PVA) and Nanocellulose Films Using a Multiphase Release Mechanism. **nanomaterials**, v. 10, 301. 2020.

PARREIDT, T. S.; MÜLLER, K.; SCHMID, M. Alginate-Based Edible Films and Coatings for Food Packaging Applications. **Foods**, v. 17, n. 7, 2018.

RÊGO, T. J. A. **Fitogeografia de plantas medicinais no Maranhão**. São Luís: EDUFMA, 1995.

RENNÓ, M. N. et al. Crude ethanol extract from babassu (*Orbignya speciosa*): cytotoxicity on tumoral and non-tumoral cell lines. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 80, n. 3, p. 467-476, 2008.

ROMANI, V. P.; PRENTICE-HERNÁNDEZ, C.; MARTINS, V. G. Active and sustainable materials from rice starch, fish protein and oregano essential oil for food packaging. **Industrial Crops and Products**, v. 97, p. 268-274, 2017.

SALTZMAN, W. M. **Drug delivery: engineering principles for drug delivery**. 1. ed. ed. Oxford: Oxford University Press, 2011.

SHILPA, A.; AGRAWAL, S. S.; RAY, A. R. Controlled Delivery of Drugs from Alginate Matrix. **Journal of Macromolecular Science**, v. C43, n. 2, p. 187–22, 2003.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). **Advanced Drug Delivery Reviews**, 48, 2001. 139-157.

SOLER, M. P.; VITALI, A. A.; MUTO, E. F. Tecnologia de quebra do coco babaçu (*Orbignya speciosa*). **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 4, p. 717-722, 2007.

SOUZA, M. H. S. L. et al. Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, p. 1-5, 2011.

STALIKAS, C. D. Extraction, separation and detection methods for phenolic acids and flavonoids. **Journal of Separation Science**, v. 30, p. 3268-3295, 2007.

TEDESCHI, G. et al. Sustainable Fabrication of Plant Cuticle-Like Packaging Films from Tomato Pomace Agro-Waste, Beeswax, and Alginate. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 6, p. 14955–14966, 2018.

TEIXEIRA, P. R. S. et al. Chemically modified babassu coconut (*Orbignya* sp.) biopolymer: characterization and development of a thin film for its application in electrochemical sensors. **Journal of Polymer Research**, v. 25:127, 2018.

TENG, W.; CAPPELLO, J.; WU, X. Physical Crosslinking Modulates Sustained Drug Release from Recombinant Silk-Elastinlike Protein for Ophthalmic Applications. **Journal of Control Release**, v. 156, n. 2, p. 186-194, 2011.

TUNGMUNNITHUM, D. et al. Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview. **medicines**, v. 5, 93, p. 1-16, 2018.

APÊNDICE A – ROTINAS COMPUTACIONAIS UTILIZADAS NA OTIMIZAÇÃO DOS DADOS (MATLAB)

A1 – Modelos utilizados

```

function Xcalc=difusivo(beta,t)
global X
L = 0.15e-3;
Dif = beta(1);
pi=3.14;

Xcalc=1-((8/(pi^2))*((exp((-1)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/9)*exp((-1)*(9)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/25)*exp((-1)*(25)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/49)*exp((-1)*(49)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/81)*exp((-1)*(81)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*(121)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*(121)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/169)*exp((-1)*(169)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/225)*exp((-1)*(225)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/289)*exp((-1)*(289)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/361)*exp((-1)*(361)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/441)*exp((-1)*(441)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2)))+(1/529)*exp((-1)*(529)*(pi^2)*Dif*t)/(L^2))));

end

function Xcalc=higuchi(beta,t)
global X

Dif = beta(1);
pi=3.14;
C=0.2046;
Xcalc=(0.0004)*((2*C)*Dif*t).^(1/2))

end

function Xcalc=powerlaw(beta,t)
global X

L = 0.1e-3;
Dif = beta(1);
pi=3.14;

Xcalc=4*((Dif*t)/(pi*(L^2))).^(1/2))

End

function Xcalc=powerlawn(beta,t)
global X
k = beta(1);
n= beta(2);

Xcalc = k*(t.^n)
end

```

```
function Xcalc=batycky(beta,t)
global X
```

```
L = 0.15e-3;
Dif = beta(1);
ob = beta(2);
kd = beta(3);
td = beta(4);
pi=3.14;
```

```
Xcalc=1-(1-(ob*(1-(exp(-kd*t)))))-(1-ob)*(1-((8/(pi^2))*((exp((-1)*(pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/9)*exp((-1)*(9)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/25)*exp((-1)*(25)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/49)*exp((-1)*(49)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/81)*exp((-1)*(81)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*(121)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*(121)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/169)*exp((-1)*(169)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/225)*exp((-1)*(225)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/289)*exp((-1)*(289)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/361)*exp((-1)*(361)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/441)*exp((-1)*(441)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))+(1/529)*exp((-1)*(529)*((pi^2)*Dif*(t-td))/(L^2)))));
```

```
end
```

```
function Xcalc=lao(beta,t)
global X Z
```

```
L = 0.005;
Dif = beta(1);
ob = beta(2);
or = beta(3);
od = beta(4);
kb = beta(5);
kr = beta(6);
tb = beta(7);
tr = beta(8);
pi=3.14;
```

```
Xcalc=log(ob*((1-(exp(-kb*t)))+or*(exp(kr*(t-tb))-1)-1)+(od)*(1-((8/(pi^2))*((exp((-1)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/9)*exp((-1)*(9)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/25)*exp((-1)*(25)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/49)*exp((-1)*(49)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/81)*exp((-1)*(81)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*(121)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*(121)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/169)*exp((-1)*(169)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/225)*exp((-1)*(225)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/289)*exp((-1)*(289)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/361)*exp((-1)*(361)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/441)*exp((-1)*(441)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))+(1/529)*exp((-1)*(529)*((pi^2)*Dif*(t-tr))/(L^2)))));
```

```
end
```

```
function Xcalc=laob(beta,t)
global X
```

```

L = 0.005;
Difa = beta(1);
Difb = beta(2);
oba = beta(3);
obb = beta(4);
ora = beta(5);
orb = beta(6);
oda = beta(7);
odb = beta(8);
kba = beta(9);
kbb = beta(10);
kra = beta(11);
krb = beta(12);
tba = beta(13);
tbb = beta(14);
tra = beta(15);
trb = beta(16);
pi=3.14;

Xcalc=log(0.714*(oba*(1-(exp(-kba*t)))+ora*(exp(kra*(t-tba))-1)-
1)+((oda)*(1-((8/(pi^2))*((exp((-1)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/9)*exp((-1)*9)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/25)*exp((-1)*25)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/49)*exp((-1)*49)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/81)*exp((-1)*81)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*121)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*121)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/169)*exp((-1)*169)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/225)*exp((-1)*225)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/289)*exp((-1)*289)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/361)*exp((-1)*361)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/441)*exp((-1)*441)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))+(1/529)*exp((-1)*529)*(pi^2)*Difa*(t-
tra))/(L^2)))))+log(0.286*(obb*(1-(exp(-kbb*t)))+orb*(exp(krb*(t-
tbb))-1)-1)+((odb)*(1-((8/(pi^2))*((exp((-1)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/9)*exp((-1)*9)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/25)*exp((-1)*25)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/49)*exp((-1)*49)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/81)*exp((-1)*81)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*121)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/121)*exp((-1)*121)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/169)*exp((-1)*169)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/225)*exp((-1)*225)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/289)*exp((-1)*289)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/361)*exp((-1)*361)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/441)*exp((-1)*441)*(pi^2)*Difb*(t-
trb))/(L^2)))+(1/529)*exp((-1)*529)*(pi^2)*Difb*(t-trb))/(L^2))))));

end

```

A2 – Dados experimentais

```
global X
```

```
X = [0.2922 0.3779 0.3174 0.4638 0.4213 0.47656 0.7367 0.8100 0.8261 0.8444
0.8189];
```

```
t = [0.5 1 2 3 4 5 6 12 24 48 72];
```

```
beta0=[1e-10 1e-10 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 60 60 60 60];
[beta] = nlinfit(t,X,@modelagem_laob,beta0);
```



```

beta
Xcalc = modelagem_laob(beta,t);

R=min(min(corrcoef(X,Xcalc).^2));
ndata=length(X);
nparam=length(beta);
R2adj=1-(1-R)*(ndata-1)/(ndata-nparam)
MRE=100*sum(abs(X-Xcalc)./X)./length(X)

figure1 = figure;

axes1 = axes('Parent',figure1);
xlim(axes1,[0 t(length(t))]);
box(axes1,'on');
hold(axes1,'on');

plot(t,Xcalc,'Color',[0 0 1]);

ylabel('X (kg de água/kg de matéria seca)','FontSize',11);

xlabel('tempo (s)','FontSize',11);

figure(2)
plot(X,Xcalc,'o',X,X);
ylabel('Dados experimentais','FontSize',11);
xlabel('Dados calculados','FontSize',11);
figure(3)
plot(t,X,'o',t,Xcalc);
ylabel('M_t/M_\infty','FontSize',11);
xlabel('tempo (h)','FontSize',11);

global X

X = [0 0.1394 0.3359 0.4188 0.5004 0.7592 0.8566 0.92628 0.93977 0.9399
0.9334 0.9537];
t = [0 0.5 1 2 3 4 5 6 12 24 48 72];

beta0=[1e-10 1e-10 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 60 60 60 60];
[beta] = nlinfit(t,X,@modelagem_laob,beta0);
beta
Xcalc = modelagem_laob(beta,t);

R=min(min(corrcoef(X,Xcalc).^2));
ndata=length(X);
nparam=length(beta);
R2adj=1-(1-R)*(ndata-1)/(ndata-nparam)
MRE=100*sum(abs(X-Xcalc)./X)./length(X)

figure1 = figure;

axes1 = axes('Parent',figure1);
xlim(axes1,[0 t(length(t))]);
box(axes1,'on');
hold(axes1,'on');

```

```
plot(t,Xcalc,'Color',[0 0 1]);  
  
ylabel('X (kg de água/kg de matéria seca)','FontSize',11);  
  
xlabel('tempo (s)','FontSize',11);  
  
figure(2)  
plot(X,Xcalc,'o',X,X);  
ylabel('Dados experimentais','FontSize',11);  
xlabel('Dados calculados','FontSize',11);  
figure(3)  
plot(t,X,'o',t,Xcalc);  
ylabel('M_t/M_\infty','FontSize',11);  
xlabel('tempo (h)','FontSize',11);
```

APÊNDICE B – CÁLCULOS E RELAÇÕES UTILIZADOS NAS DISCUSSÕES

B1 – Hipóteses utilizadas na determinação da quantidade aproximada de mesocarpo de coco babaçu nos filmes

- as massas dos filmes em suas replicatas foram tomadas, por exemplo, em um pedaço 2x2 obteve-se 0,250 g. Considerando boa homogeneidade da distribuição dos componentes no filme, a porcentagem em massa de mesocarpo de coco babaçu é de 14%:

0,250g ----- 100%

X ----- 14% X = 0,035 g de MCB

B2 - Hipóteses utilizadas na determinação da quantidade aproximada de compostos fenólicos totais nos filmes

Tendo em vista o resultado total de compostos fenólicos no mesocarpo de coco babaçu de 632,4 mg de equivalente de ácido gálico/100 g de amostra:

100 g de MCB ----- 632,4 mg EAG

0,035 g de MCB ----- Y Y = 0,22 mg de EAG

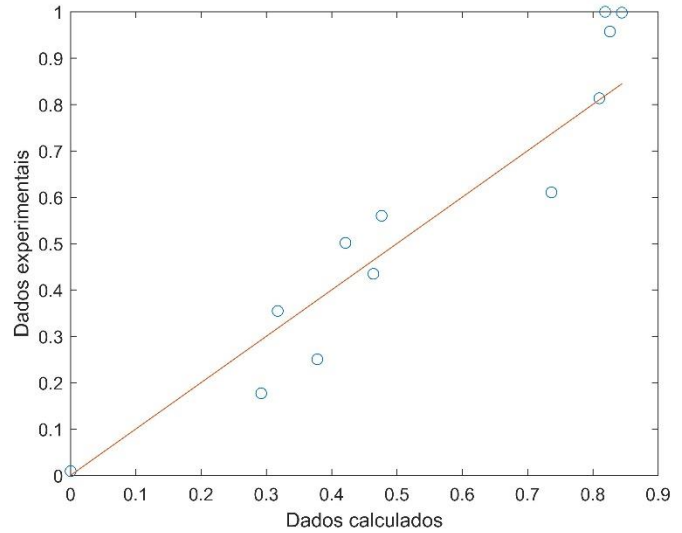
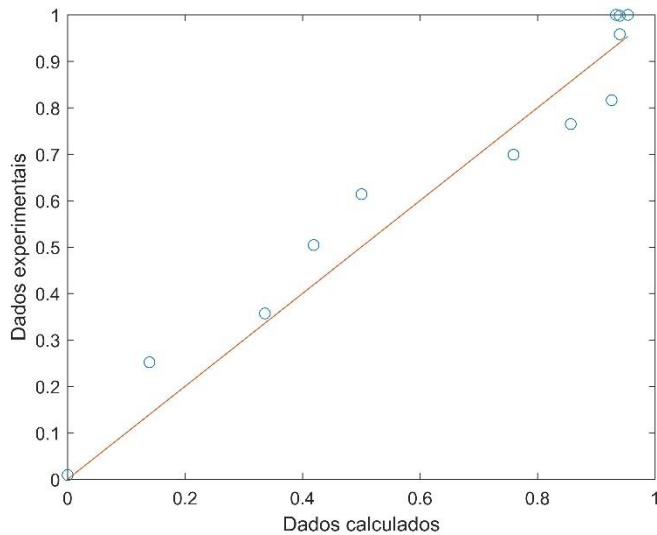
Portanto, esse é o valor total que a amostra exemplo dos filmes podia liberar em 20 mL da solução. Em 0,5 mL, valor da alíquota para espectroscopia:

0,22 mg de EAG ----- 20 mL

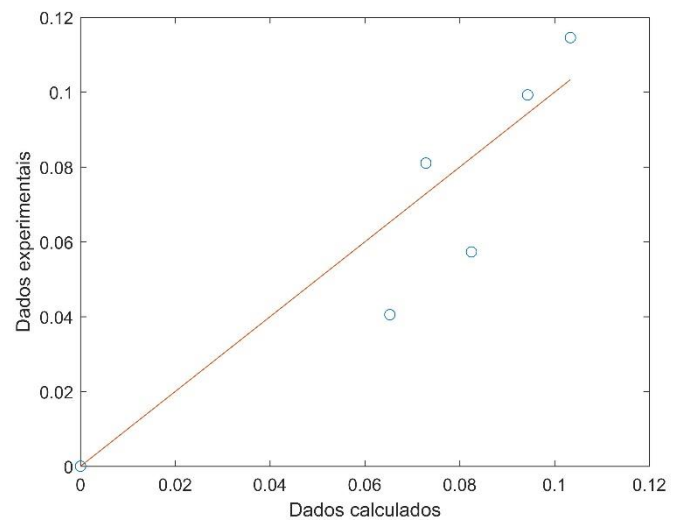
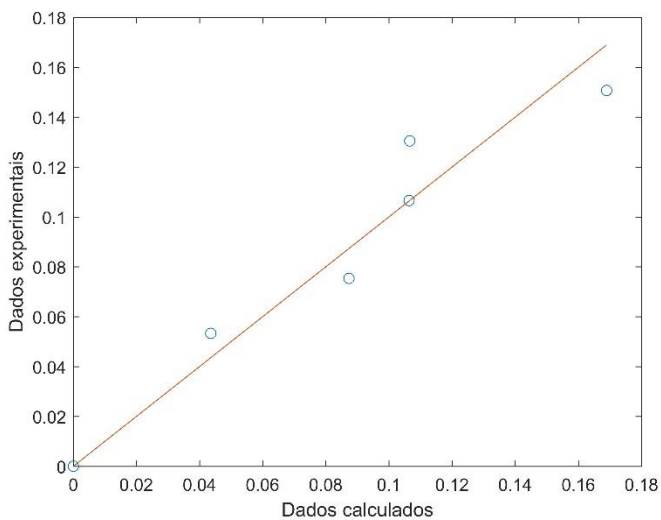
Z mg de EAG ----- 0,5 mL Z = $5,5 \times 10^{-3}$ mg EAG/0,5 mL ou 5,5 µg em 0,5 mL

APÊNDICE C – GRÁFICOS DE RESÍDUOS ENTRE VALORES REAIS E VALORES PREDITOS PELOS MODELOS

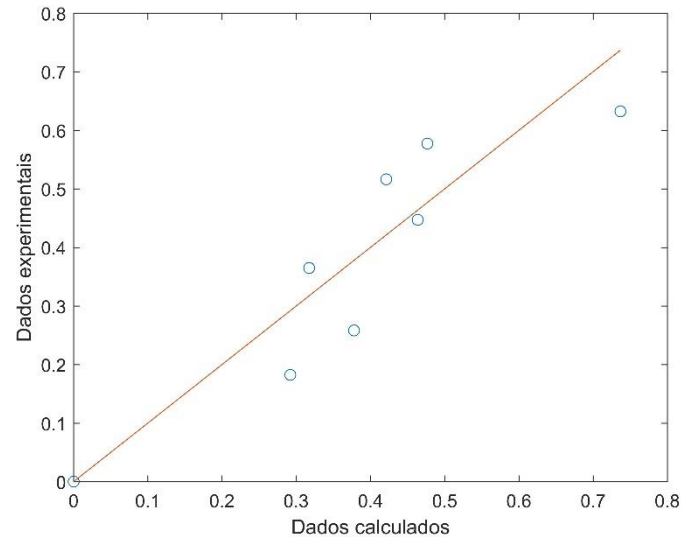
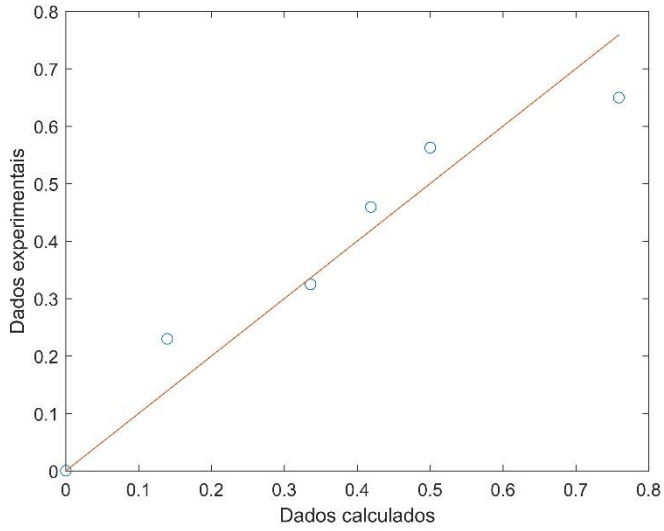
C1 – Liberação de compostos fenólicos para o filme AM (à esquerda) e AM1 (à direita) para o modelo de Placa Plana.



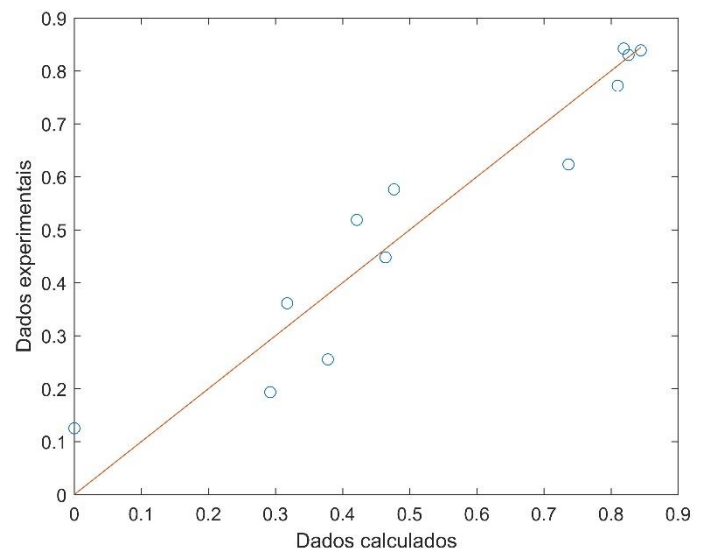
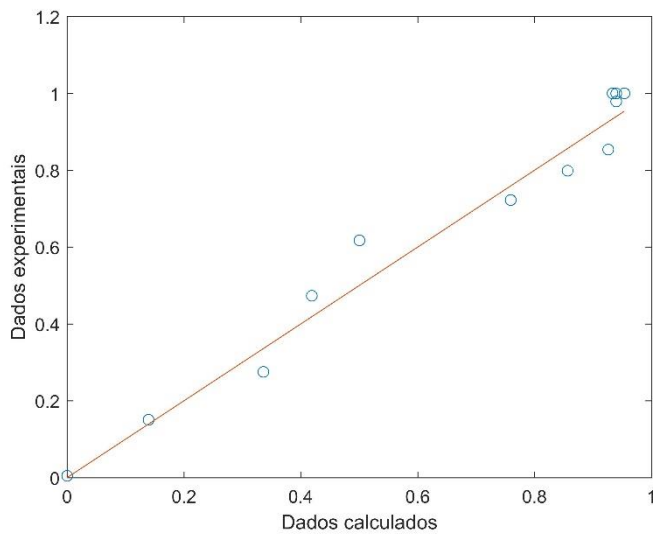
C2 – Liberação de compostos fenólicos para o filme AM (à esquerda) e AM1 (à direita) para o modelo de Higuchi.



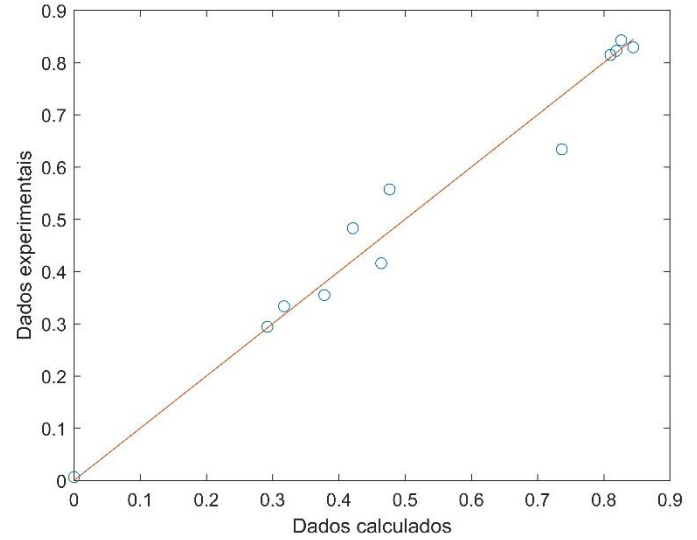
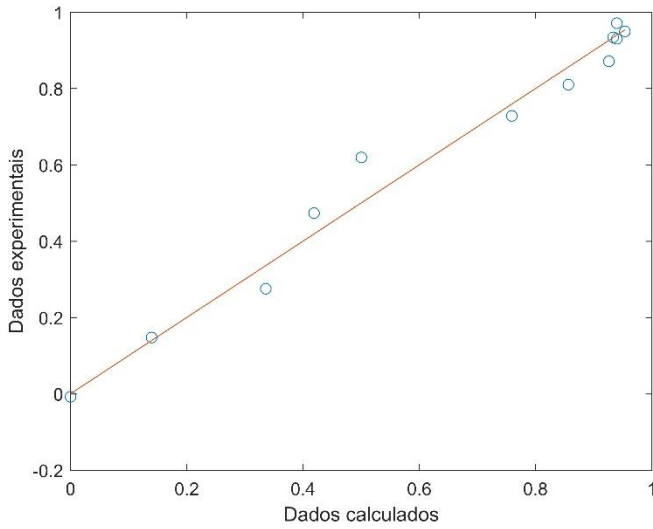
C3 – Liberação de compostos fenólicos para o filme AM (à esquerda) e AM1 (à direita) para o modelo de Lei da Potência.



C4 – Liberação de compostos fenólicos para o filme AM (à esquerda) e AM1 (à direita) para o Modelo de Batycky.



C5 – Liberação de compostos fenólicos para o filme AM (à esquerda) e AM1 (à direita) para o Modelo de Lao-Venkatraman-Peppas.



C6 – Liberação de compostos fenólicos para o filme AM (à esquerda) e AM1 (à direita) para o Modelo de Lao-Venkatraman-Peppas para blenda.

