UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS

MARCELA PEROZZI TEDESCO

**Filmes de desintegração oral produzidos por *tape casting* –
perspectiva para veiculação de compostos ativos extraídos do
resíduo industrial de acerola**

Pirassununga

2018

MARCELA PEROZZI TEDESCO

**Filmes de desintegração oral produzidos por *tape casting* –
perspectiva para veiculação de compostos ativos extraídos do
resíduo industrial de acerola**

VERSÃO CORRIGIDA

Tese apresentada à Faculdade de Zootecnia e
Engenharia de Alimentos da Universidade de São
Paulo como parte dos requisitos para a obtenção
do título de Doutor em Ciências da Engenharia de
Alimentos

Área de concentração: Ciências da Engenharia de
Alimentos

Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Aparecida de Carvalho

Pirassununga

2018

Ficha catalográfica elaborada pelo
Serviço de Biblioteca e Informação, FZEA/USP,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

TT256f Tedesco, Marcela Perozzi
Filmes de desintegração oral produzidos por tape casting ?perspectiva para veiculação de compostos ativos extraídos do resíduo industrial de acerola / Marcela Perozzi Tedesco ; orientador Profa. Dra. Rosemary Aparecida de Carvalho. -- Pirassununga, 2018.
107 f.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos) -- Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo.

1. Sub-produto. 2. Co-produto. 3. Hidroxipropilmetilcelulose. 4. Carboximetilcelulose. 5. Amido. I. Carvalho, Profa. Dra. Rosemary Aparecida de , orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, Professora Dra. Rosemary Aparecida de Carvalho, por todos ensinamentos.

À CAPES pela concessão da bolsa de doutorado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo financiamento a este projeto (Processo No 2016/16250-4).

À Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos pela oportunidade de realização do curso de doutorado.

À Mil Fruta pela doação do resíduo de acerola, fundamental para realização desse trabalho.

Agradeço aos meus pais, Silvia e Nilton, por sempre apoiarem minha educação.

Ao Fernando, pela paciência, compreensão e apoio ao longo desse período.

Aos meus companheiros de trabalho e aos professores e funcionários do Departamento de Engenharia de Alimentos pela colaboração.

Enfim, obrigada a todos que participaram desse trabalho!

Muito obrigada!

RESUMO

Devido a acidez e sazonalidade da acerola (*Malpighia emarginata* DC), grande parte da produção do fruto é destinada ao processamento industrial para que sejam comercializados como sucos ou polpas. Esse processamento gera um resíduo que atualmente é descartado ou utilizado em pequenas quantidades como adubo. Apesar de ser subutilizado, o resíduo de acerola apresenta elevada concentração de compostos como vitamina C, fenólicos, antocianinas, flavonoides, proantocianidinas, carotenoides, dentre outros. Nesse contexto, esse trabalho teve como objetivo a extração de compostos ativos desse resíduo industrial e o desenvolvimento de um sistema para veiculação do mesmo, através de filmes de desintegração oral, que são de fácil administração e apresentam rápida disponibilidade. O resíduo de acerola foi seco em estufa de convecção nas temperaturas de 40, 50 e 60° C com velocidade constante de ar (1,6 m/s) e camada fina (6 mm). Os parâmetros dos modelos de Lewis, Henderson & Pabis, Page, Page Modificado e Logaritimico foram ajustados aos dados experimentais de secagem. A variação da atividade antioxidante e de sus principais compostos (flavonoides, proantocianidinas e vitamíca C) foi estudada em função do tempo de secagem nas diferentes temperaturas. A melhor condição determinada na secagem (40°C) passou por extração solvente hidroalcoólico 70% (v/v) e foi incorporado nos filmes de desintegração oral (FDOs) produzidos por *tape casting* utilizando-se hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré gelatinizado como macromoléculas. De um modo geral, os modelos de Lewis, Henderson & Pabis, Page Modificado e Logaritimico demonstraram bom R² para todas as temperaturas (0,98849-0,99961), mas na maioria dos parâmetros estatísticos, Page foi sutilmente melhor. A temperatura de 40°C foi a melhor condição para secar o resíduo de acerola, pois apresentou melhores resultados para atividade antioxidante por ORAC (176,85 µmol de Trolox/g de resíduo seco), vitamina C (3,03 mg/ g de resíduo seco), flavonoides (637,17µg equivalente de quercitina/ g de resíduo seco) e proantocianidinas totais (26,43 mg equivalente tanino quebracho/ g de resíduo seco). O resíduo seco a 40°C passou por extração solvente hidroalcoólico 70% (v/v) e foi incorporado nos filmes de desintegração oral (FDOs) produzidos por *tape casting* utilizando-se hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré gelatinizado como macromoléculas. Os filmes apresentaram liberação *in vitro* máxima em 10 minutos. O filme de CMC demonstrou maior capacidade redutora seguido do amido e HPMC. O filme de amido apresentou baixa tensão na ruptura indicando propriedades mecânicas inferiores aos demais polímeros. O filme de HPMC, apresentou elevada hidrofiliidade e maior redução da capacidade redutora de 38 e 61% na estabilidade em condições normais (25°C, UR 60%) e acelerada (40°C, 75%) por 28 dias. Portanto, os filmes de CMC se adequam as características para produção e comercialização de FDOs. Os resultados desse trabalho podem contribuir para o desenvolvimento de novos produtos secos com alta qualidade, especialmente aqueles que utilizam resíduos industriais e também impulsionar a produção de FDOs em larga escala por *tape casting*.

Palavras-chave: Semente, Casca, Sub-produto, Co-produto, Hidroxipropilmetilcelulose, Carboximetilcelulose, Amido.

ABSTRACT

Due to the acidity and seasonality of the acerola (Malpighia emarginata DC), much of the fruit production is destined for industrial processing so that they can be commercialized as juices or pulps. This processing generates a residue that is currently discarded or used in small amounts as fertilizer. Despite being underutilized, the acerola residue presents a high concentration of compounds such as vitamin C, phenolics, anthocyanins, flavonoids, proanthocyanidins, carotenoids, among others. In this context, this project aims the extraction of active compounds of industrial residue and development of a vehicle system of those through oral disintegrating films, which are easy to administer, present precise dosage and rapid availability. Acerola residue was dried in a convective oven in temperatures of 40, 50 e 60°C with velocity air constant (1.6 m/s) and thin layer (6 mm). The parameters of the Lewis, Henderson & Pabis, Modified Page and Logarithmic Model parameters were adjusted to the experimental drying data. The variation of antioxidant activity and its main compounds (flavonoids, proanthocyanidins and vitamin C) was studied as a function of drying time at different temperatures. The best condition determined in drying (40°C) was extracted with hydroalcoholic solvent 70% (v/v) and incorporated into the films of oral disintegration (FDOs) produced by tape casting using hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), carboxymethylcellulose (CMC) and pregelatinized starch as macromolecules. In general, the Lewis, Henderson & Pabis, Modified Page and Logarithmic models demonstrated good R^2 for all temperatures (0.94949-0.99961), but for most statistical parameters, Page was subtly better. The temperature of 40°C was the best condition to dry acerola residue since it showed best results for antioxidant activity by ORAC (176.85 $\mu\text{mol de Trolox/g dry matter}$), vitamin C (3.03 mg/g dry matter), flavonoids (637.17 $\mu\text{g quercetin equivalent/g dry matter}$) and proanthocyanidins totais (26.43 mg tannin quebracho equivalent/g dry matter). The films showed maximum in vitro release in 10 minutes. The CMC film demonstrated higher reducing capacity followed by starch and HPMC. In the characterization, starch films showed low tensile strength. HPMC films showed good hydrophilicity but greater reduction of 38 and 61% in stability under normal (25°C, 60% RH) and accelerated (40°C, 75%) conditions for 28 days. The results of this work can contribute to the development of new high quality dry products, especially those that use industrial waste, as well as to boost the production of large-scale FDOs by tape casting.

Keywords: Seed, Peel, By-product, Co-product, Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Starch.

Sumário

1.	Introdução	15
2.	Revisão Bibliográfica	17
2.1	Resíduos da indústria de alimentos	17
2.1.1	Acerola e seu resíduo industrial	18
2.2	Sistema Orais de entrega	23
2.3	Filmes de Desintegração Oral.....	25
2.4	Formulação de FDOs	28
2.5	Métodos de produção	33
2.6	Perspectiva de novas utilização dos FDOs	34
3.	Objetivos	36
4.	Material e métodos	37
4.1	Material.....	37
4.2	Métodos	38
4.2.1	Secagem do resíduo de acerola.....	38
4.2.2	Modelagem matemática.....	39
4.2.3	Determinação de compostos ativos.....	41
4.2.4	Cor	41
4.2.5	Capacidade de redução Folin-Ciocalteau	41
4.2.6	Capacidade de eliminação de radicais peroxilo	41
4.2.7	Determinação de ácido ascórbico e ácido dehidroascórbico.....	42
4.2.8	Proantocianidinas totais.....	42
4.2.9	Flavonoides	43
4.2.10	Produção do resíduo industrial de acerola desidratado (RAD).....	43
4.2.11	Caracterização do resíduo de acerola desidratado (RAD)	44

4.2.11.1	Composição centesimal	44
4.2.11.2	pH.....	44
4.2.11.3	Atividade de água	44
4.2.11.4	Capacidade de retenção de água.....	44
4.2.11.5	Microscopia eletrônica de varredura do resíduo de acerola	45
4.2.12	Produção e caracterização dos filmes de desintegração oral.....	45
4.2.12.1	Reologia das soluções filmogênicas.....	47
4.2.12.2	Parâmetros de cor e opacidade.....	48
4.2.12.3	Propriedades mecânicas.....	48
4.2.12.4	pH de superfície.....	49
4.2.12.5	Ângulo de contato.....	49
4.2.12.6	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier	49
4.2.12.7	Microscopia de força atômica.....	49
4.2.12.8	Perfil de liberação <i>in vitro</i>	50
4.2.12.9	Estabilidade	50
4.2.13	Análise estatística.....	50
5	Resultados e discussão	51
5.1	Secagem do resíduo de acerola	51
5.2	Modelagem cinética de secagem.....	52
5.3	Efeito da temperatura nos parâmetros de cor do resíduo de acerola em função do tempo de secagem.	54
5.4	Efeito da temperatura na atividade antioxidante do resíduo de acerola em função do tempo de secagem.....	57
5.5	Efeito da temperatura na concentração de compostos ativos do resíduo de acerola em função do tempo de secagem	60
5.6	Caracterização do resíduo de acerola desidratado (RAD)	65

5.7	Microestrutura do resíduo de acerola.....	67
5.8	Testes preliminares para formulação dos filmes por tape casting	68
5.9	Reologia das soluções filmogênicas	72
5.10	Caracterização dos filmes de desintegração oral	75
5.10.1	Aspecto visual	75
5.10.2	Cor e Opacidade.....	77
5.10.3	Propriedades Mecânicas.....	78
5.10.4	Ângulo de contato.....	79
5.10.5	pH de superfície.....	81
5.10.6	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	82
5.10.7	Microscopia de força atômica	84
5.10.8	Liberação controlada	87
5.10.9	Estabilidade	89
6	Conclusões.....	92
7	Trabalhos futuros	94
8	Referências	95

Índice de ilustrações

Figura 1 - A – Aceroleira; B - Acerola (<i>Malpighia emarginata</i> DC).....	18
Figura 2 - Estrutura química da celulose, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose de sódio.....	30
Figura 3 - Estrutura Química do Amido composta por amilose (A) e amilopectina (B).	32
Figura 4 - Fluxograma do delineamento do projeto de elaboração de filme de desintegração oral aditivado com extrato hidroalcoólico do resíduos de acerola.....	37
Figura 5 - Resíduo de acerola coletado em 28 de novembro de 2016 na Frutamil Comércio de Frutas e Sucos (Rodovia João Mellao K215, Pratânia/SP).....	38
Figura 6 - Espalhador de filme Zehntner ZAA 2300 para obtenção de filmes por <i>tape casting</i> ..	46
Figura 7 - Razão de umidade (RU) em função do tempo para as diferentes temperaturas de secagem (T).....	51
Figura 8 - Efeito da temperatura (T) durante a secagem do resíduo de acerola nos parâmetros de cor: luminosidade (L*), chroma a* (a*) e chroma b* (b*).	56
Figura 9 - Variação da capacidade redutora total em função do tempo de secagem em diferentes temperaturas de 40 (a), 50 (b) e 60°C (c) expressos em mg de equivalente de ácido gálico (EAG)/grama de resíduo seco de acerola. Letras diferentes indicam diferenças significativas, (p<0,05) segundo teste de Duncan.....	58
Figura 10 - Variação da atividade antioxidante determinada pela capacidade de absorção de radicais de oxigênio (ORAC) em função do tempo de secagem em diferentes temperaturas: (a) T = 40, 50 e 60°C expressa em µmol de Trolox/grama de resíduo de acerola seco. Letras diferentes indicam diferenças significativas (p<0,05) segundo teste de Duncan.	59
Figura 11 - Variação da concentração de proantocianidinas totais em função do tempo de secagem em diferentes temperaturas: (a) 40, (b) 50 e (c) 60°C. Resultados expressos em mg equivalente tanino quebracho (ETQ)/grama de resíduo seco de acerola. Letras diferentes indicam diferença estatística significativa de (p<0,05) pelo teste de Duncan.....	62
Figura 12 - Variação da concentração de flavonóides em função do tempo de secagem em diferentes temperaturas: (a) 40, (b) 50 e (c) 60°C. Resultados expressos em µg equivalente de quercitina/grama de resíduo seco de acerola durante secagem a 40, 50 e 50°C. Letras diferentes indicam diferenças significativas (p<0,05) segundo teste de Duncan.	63

Figura 13 - Variação da concentração de total de vitamina C (ácido ascórbico-AA + ácido dehidroascórbico-DHAA) em função do tempo de secagem para as temperaturas (T) de durante secagem a 40 (a) e 50°C (b).	64
Figura 14 - Resíduo de acerola submetido a secagem na temperatura de 40°C em estufa de circulação forçada: (a) ao final da secagem e (b) submetido a moagem.	65
Figura 15 - Micrografia eletrônica de varredura do resíduo de acerola in natura (a) e submetido a secagem na temperatura de 40°C (b), 50° (c) e 60°C (d) moído utilizado para extração.	68
Figura 16 - Produção dos filmes com diferentes concentrações de macromoléculas: (a) Solução filmogênica de CMC 5% sendo dispersada; (b) Solução filmogênica de CMC 5% após espalhamento; (c) Filmes de HPMC 10% após espalhamento; (d) Filmes de HPMC 10% durante a secagem em placa de vidro a 60°C; (e) Solução filmogênica de amido 5% após espalhamento; (f) Solução filmogênica de amido 5% durante a secagem em placa de vidro a 60°C.	70
Figura 17 - Curvas de viscosidade aparente das soluções filmogênicas: (a) HPMC e HPMC + Extrato; (b) CMC e CMC + extrato; (c) Amido pré-gelatinizado e Amido pré-gelatinizado + extrato.	73
Figura 18 - Curva de fluxo das soluções filmogênicas: (a) hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem adição de extrato; (b) HPMC + extrato hidroalcoólico do resíduo industrial de acerola; (c) carboximetilcelulose (CMC) sem a adição de extrato; (d) CMC + extrato hidroalcoólico do resíduo industrial de acerola; (e) amido pré-gelatinizado (Amido) sem adição de extrato; (f) Amido + extrato do resíduo industrial de acerola.	74
Figura 19 - Soluções filmogênicas: (a) amido sem incorporação de extrato (b) amido + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (c) carboximetilcelulose (CMC) sem incorporação de extrato; (d) CMC + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (e) hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem incorporação de extrato (f) HPMC + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.	76
Figura 20 - Exemplos de filmes de desintegração oral à base de: (a) hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem incorporação de extrato (d) HPMC + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (b) carboximetilcelulose (CMC) sem incorporação de extrato; (e) CMC + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (c) amido sem incorporação de extrato (f) amido + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.	76

Figura 21 - Espectros de absorção de infravermelho de filmes de desintegração oral à base de (a) hidroxipropilmetilcelulose controle e com adição de extrato hidroalcoólico de resíduo industrial de acerola; (b) carboximetilcelulose (CMC) controle e com adição de extrato hidroalcoólico de resíduo industrial de acerola; e (c) de amido pré gelatinizado com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).....	83
Figura 22 - Microscopia de força atômica 2D da superfície dos filmes de desintegração oral à base de (a) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem adição de extrato de resíduo de acerola; (b) HPMC com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (c) Carboximetilcelulose (CMC) sem adição de extrato de resíduo de acerola; (d) CMC com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (e) Amido sem adição de extrato de resíduo de acerola; (f) Amido com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.	85
Figura 23 - Microscopia de força atômica 3D da superfície de filmes de desintegração oral à base de (a) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem adição de extrato de resíduo de acerola; (b) HPMC com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (c) Carboximetilcelulose (CMC) sem adição de extrato de resíduo de acerola; (d) CMC com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (e) Amido sem adição de extrato de resíduo de acerola; (f) Amido com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.	86
Figura 24 - Perfil de liberação <i>in vitro</i> de compostos fenólicos de filme de desintegração oral (ODF) (~70mg) à base de (a) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); (b) Carboximetilcelulose (CMC) e (c) Amido pré gelatinizado, todos com extrato do resíduo industrial de acerola em concentração de 30 g/100 g de solução filmogênica. Os valores foram expressos em mg de equivalente de ácido gálico (EAG)/ODF.....	88
Figura 25 - Efeito de armazenamento na capacidade redutora total em filme de desintegração oral à base de HPMC (a), CMC (b) e amido pré-gelatinizado (c) com extrato do resíduo industrial de acerola (30g/100 g de solução filmogênica) durante 28 dias a 25°C (UR 60%) e 40°C (UR 70%). A capacidade redutora total foi calculada como equivalente em ácido gálico (EAG) por grama de filme seco.....	90
Figura 26 - Efeito de armazenamento na capacidade redutora total do extrato hidroalcoólico de resíduo industrial de acerola durante 28 dias a 25°C (UR 60%) e 40°C (UR 70%). A capacidade redutora total foi calculada como equivalente em ácido gálico (EAG) por mL de extrato	

hidroalcoólico. Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) segundo teste de Duncan.91

Índice de tabelas

Tabela 1 - Concentração de vitamina C em principais frutas (parte comestível) de acordo com o USDA (2016).	19
Tabela 2 - Compostos ativos da acerola.....	20
Tabela 3 - Potencial antioxidante no fruto de acerola.....	20
Tabela 4 - Concentração de compostos ativos no resíduo de acerola.....	22
Tabela 5 - Patentes de diversos princípios ativos desenvolvidos para veiculação como filmes de desintegração oral.....	26
Tabela 6 - Exemplos de polímeros utilizados na produção de filmes de desintegração oral e princípios ativos incorporados.	29
Tabela 7 - Exemplos de métodos de produção de filmes.	34
Tabela 8 - Modelos utilizados no estudo de cinética de secagem.	40
Tabela 9 - Espessura utilizada no aplicador de filme Zehntner ZUA 2000 para obtenção de filmes por <i>tape casting</i>	47
Tabela 10 - Valores típicos dos parâmetros (K , n e T_0) para fluido newtoniano, pseudoplástico, dilatante e plástico de Bingham como casos especiais de Hershel-Bulkley.....	48
Tabela 11 - Parâmetros dos modelos matemáticos utilizados para ajuste das curvas de secagem do resíduo de acerola em diferentes temperaturas (T).....	52
Tabela 12 - Parâmetros estatísticos utilizados para os resíduos de acerola submetidos a secagem em diferentes temperaturas (T).	53
Tabela 13 - Caracterização do resíduo de acerola desidratado a 40°C.....	66
Tabela 14 - Tensão inicial (T_0), índice de consistência (k), índice de comportamento de (n) e coeficientes de determinação (R^2) para soluções filmogênicas à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).....	75
Tabela 15 - Luminosidade (*L), cromas a^* (a^*), croma b^* (b^*) dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).....	77

Tabela 16 - Opacidade dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelullose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).	78
Tabela 17 - Tensão na ruptura (TR) e elongação (E) dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelullose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).....	79
Tabela 18 - Ângulo de contato dos filmes de desintegração oral de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelullose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).	80
Tabela 19 - pH de superfície dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelullose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).	81
Tabela 20 - Rugosidade média (R_a) dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelullose (CMC) e amido pre gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).	84

1. Introdução

Sucos de frutas e produtos derivados, como néctares e bebidas, estão se tornando cada vez mais populares; porém os frutos da zona temperada apresentam quantidades moderadas de resíduos (cascas e sementes) e em frutos tropicais e subtropical a proporção de resíduos é ainda maior; o que gera grandes quantidades de material vegetal propenso a deterioração microbiana que é frequentemente utilizado como complemento à ração animal ou como fertilizante (SCHIEBER; STINTZING; CARLE, 2001).

A acerola (*Malpighia emarginata* DC) é um exemplo de fruto, que devido acidez, é comumente despulpado para comercialização no formato de polpas, sucos, doces e etc. O resíduo do despulpamento da fruta é constituído de sementes casca e polpa residual e muitos autores relatam ter elevada concentração de compostos ativos, como vitamina C, antocianinas, flavonoides, proantocianidinas, dentre outros (DE OLIVEIRA et al., 2009; DA SILVA et al., 2014; NOBREGA et al., 2015; SANCHO et al., 2015; SILVA; DUARTE; BARROZO, 2016; SOUSA et al., 2011). Atualmente, o resíduo de acerola é descartado ou utilizado em pequenas proporções como adubo.

Estudos epidemiológicos apontam que o consumo de frutas e vegetais reduzem o risco de doença coronariana e acidente vascular cerebral, bem como certos tipos de câncer atribuídos principalmente a micronutrientes como carotenóides, polifenóis, tocoferóis, vitamina C e outros que também estão presentes nas cascas e sementes dos frutos; assim, suplementos alimentares podem ser uma rota alternativa para o aproveitamento de subprodutos selecionados do processamento de alimentos (SCHIEBER; STINTZING; CARLE, 2001).

Uma opção de suplementos alimentares podem ser os filmes de desintegração oral. Os filmes de desintegração oral consistem em um filme fino preparado utilizando-se polímeros hidrofílicos que rapidamente dissolvem na língua, não exigem o consumo de água e, portanto, são bem aceitos por crianças, idosos e pacientes com dificuldade de deglutição. Há anos, vários medicamentos já estão disponíveis na forma de filmes no mercado norte americano e, atualmente, vitaminas, nutracêuticos, homeopatas, entre outros também têm sido comercializados (HOFFMANN; BREITENBACH; BREITKREUTZ, 2011).

Dessa forma, a extração dos compostos ativos presentes no resíduo de acerola e a incorporação em matrizes poliméricas para veiculação de vitamina C e demais compostos ativos pode ser uma alternativa viável e inovadora para o aproveitamento das substâncias presentes neste resíduo, pois constituem uma nova maneira de suplementação diária de vitamina C e de administração de antioxidantes que colaboram para o mecanismo de defesa primário de prevenção da lesão oxidativa interceptando os radicais livres antes que possam danificar alvos intracelulares (GOSZCZ et al., 2015).

2. Revisão Bibliográfica

2.1 Resíduos da indústria de alimentos

Ao longo de sua cadeia produtiva, a indústria de alimentos gera consideráveis quantidades de resíduos industriais. Em função da demanda gerada, constantemente, as agroindústrias aumentam sua capacidade de processamento e conseqüentemente o volume de resíduos gerados, o que pode representar um problema em função da contaminação ambiental (LOUSADA JUNIOR et al., 2005). A relevância da preocupação com os resíduos industriais é ilustrada por diversas revisões relacionadas que foram publicadas (SCHIEBER; STINTZING; CARLE, 2001; SHEA; ARENDT; GALLAGHER, 2012; DYK et al., 2013; MIRABELLA; CASTELLANI; SALA, 2014). Os resíduos agroindustriais são frequentemente utilizados como fertilizante, pois são propensos a deterioração microbiana, limitando assim a utilização posterior e os custos de secagem, armazenamento e expedição de subprodutos que são fatores econômicos limitantes (SCHIEBER; STINTZING; CARLE, 2001).

Segundo pesquisa realizada pela FAO, cerca de 1,3 bilhão de toneladas de alimentos foram desperdiçadas mundialmente por ano, o que representa um terço do total produção de alimentos (GUSTAVSSON; CEDERBERG; SONESSON, 2011). As maiores perdas são atribuídas às frutas e legumes, representando 0,5 bilhão de toneladas, sendo que nos países em desenvolvimento, as perdas de frutas e vegetais são severas na fase agrícola, mas são explicadas principalmente pela etapa de processamento, representando 25% das perdas (GUSTAVSSON; CEDERBERG; SONESSON, 2011).

A exploração de subprodutos processados de frutas e vegetais como fonte de compostos funcionais é um campo promissor que requer pesquisa interdisciplinar para que sejam desenvolvidos tecnologias de processamento otimizadas para minimizar a quantidades de resíduos e utilizar subprodutos em grande escala e em níveis acessíveis (SCHIEBER; STINTZING; CARLE, 2001)

2.1.1 Acerola e seu resíduo industrial

A acerola, que também é conhecida por "Barbados cherry", "West Indian cherry", "cereza", "cerise des Antilles" e "sweet kersie" pertence ao gênero *Malpighia*. Antigamente, a planta era conhecida por *Malpighia glabra* L. e *Malpighia puniceifolia* L., mas recentemente *Malpighia emarginata* DC é o nome científico aceito (SEAN CARRINGTON; GERARD KING, 2002).

A aceroleira (Figura 1A) é uma árvore pequena de 2 a 6 m de altura, com um tronco de 10 cm de diâmetro, cujos frutos (Figura 1B) são formados por três sulcos evidentes na parte externa, apresentam 1,25 a 2,5 cm de largura, pele fina e cor vermelha (SMALL, 2011). A planta se originou na Península de Yucatán, mas esta naturalmente distribuída no sul do Texas, México, América Central, norte da América do Sul e no Caribe. Esta foi introduzida para áreas subtropicais, particularmente no sudeste da Ásia, Índia e América do Sul (SMALL, 2011).

Figura 1 - A – Aceroleira; B - Acerola (*Malpighia emarginata* DC).

A

B

Disponível em <https://www.embrapa.br/busca-de-noticias/-/noticia/2262914/dia-de-campo-na-tv--acerola-brs-366-mais-produtividade-e-mais-vitamina-c>, acesso em 10 de agosto de 2016. Disponível em <http://mundoeducacao.bol.uol.com.br/biologia/acerola.htm>, acesso em 10 de agosto de 2016.

Atualmente, no Brasil, a acerola tem grande importância econômica, uma vez que é consumida *in natura* ou processada, visando-se a produção de sucos, geleias, concentrados,

sorvetes, xaropes, licores, entre outros produtos (JAESCHKE; MARCZAK; MERCALI, 2016), adicionalmente vem sendo utilizada na área farmacêuticas para diferentes finalidades.

A produção e consumo de acerola tem crescido muito devido ao seu valor nutricional. A acerola, por ser um fruto com elevada concentração de vitamina C, pode ser utilizada como matéria prima na produção de concentrado de vitamina C, para aplicação em produtos farmacêuticos ou na fortificação de alimentos industrializados (MOHAMMED, 2011).

Acerola está entre os frutos com maior concentração de vitamina C (Tabela 1), sendo este valor superior a outras frutas.

Tabela 1 - Concentração de vitamina C em principais frutas (parte comestível) de acordo com o USDA (2016).

Fruto	Vitamina C, total de ácido ascórbico (mg/ 100 g*)
Acerola	1677,6
Goiaba	228,3
Laranja	53,2
Limão	53
Morango	58,8
Melão cantaloupe	36,7
Manga	36,4
Maracujá roxo	30
Abacaxi	27,9
Pitanga	26,3
Banana	8,7
Melancia	8,1
Maçã com casca	4,6

Fonte: USDA. (2016). USDA Food Composition Databases. Retrieved August 10, 2016, from https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods?qlookup=Myrciaria&fgcd=&manu=&SYNCHRONIZER_TOKEN=a0a515ab-a0a7-4990-b226560d02364507&SYNCHRONIZER_URI=%2Fndb%2Ffoods (Traduzido).

Além da vitamina C, a acerola também apresenta em sua composição outros compostos ativos. Na Tabela 2 podem-se observar alguns exemplos. Em muitos estudos, a presença destes compostos estão diretamente associados com o potencial antioxidante apresentado pela polpa ou outras partes da fruta. Na Tabela 3, pode-se observar alguns exemplos do potencial antioxidante da acerola determinados através de diferentes métodos.

A presença de compostos ativos no fruto da acerola pode ser responsável por alguns benefícios biológicos. Motohashi et al. (2004) estudaram o fracionamento dos extratos de acerola realizado por extração com solventes orgânicos e cromatografia em coluna e verificaram que as frações obtidas utilizando-se como solventes a acetona e o hexano apresentaram atividade citotóxica contra linhagens tumorais, como o carcinoma escamoso oral humano e submandibular, sendo, portanto, uma possível aplicação para a terapia do câncer.

Tabela 2 - Compostos ativos da acerola

Composto ativo	Concentração	Referência
Vitamina C (mg/100 g massa fresca)	1.357 ± 9,5	Rufino et al. (2010)
Antocianinas totais (mg/100 g massa fresca)	18,9 ± 0,9	
Flavonoides amarelo (mg/100 g massa fresca)	9,6 ± 1,4	
Carotenoides totais (mg/100 g massa fresca)	1,4 ± 0,1	
Umidade	91,0 ± 0,2	
Compostos fenólicos (mg ácido gálico/100 g massa seca)	12.466 ± 1.256	Paz et al. (2015)
Flavonoides (mg Epicatequina equivalente/100 g MS)	158 ± 23	
Compostos fenólicos (µg/g DWP)	67,00 ± 7,46	Bataglion et al. (2015)
Ácido ascórbico (mg/100g de polpa*)	2.331,6	Mariano-Nasser et al.
Compostos fenólicos (mg ácido gálico/100g de polpa*)	2428,3	(2017)
Flavonoides (mg of quercetin/100g de polpa*).	3,56	
Antocianinas totais** (mg/100g)	0	
Carotenoides** (mg/100g)	0	Rezende; Nogueira;
Ácido ascórbico** (mg/100g)	740	Narain (2018)
Compostos fenólicos** (mg/100g)	1010	
Flavonoides totais** (mg/100g)	200	

* polpa cultivar acerola BRS 236 – Cereja; ** Valores aproximados para polpa de acerola observados em gráfico fornecido pelos autores

Tabela 3 - Potencial antioxidante no fruto de acerola.

Composto ativo	Concentração	Referência
DPPH EC ₅₀ (g/g DPPH)	49,2 ± 2,5	Rufino et al. (2010)
ABTS (µmol Trolox/g MS)	953 ± 34,1	
FRAP (µmol Fe ₂ SO ₄ /g MS)	1996 ± 47	
DPPH (mg equivalente em Trolox /100 g MS)	3987 ± 15	Paz et al. (2015)
FRAP (mg Ácido ascórbico equivalente/100 g MS)	20.819 ± 550	
DPPH(%)*	90,7	Mariano-Nasser et al. (2017)
ABTS** (µM equivalente em trolox)	160	Rezende; Nogueira; Narain
DPPH** (µM equivalente em trolox)	210	(2018)
FRAP** (µM equivalente em trolox)	360	
ORAC** (µM equivalente em trolox)	600	

MS – matéria seca; * polpa do cultivar acerola BRS 236 – Cereja; ** Valores aproximados para polpa de acerola observados em gráfico fornecido pelos autores

De acordo com Leffa et al. (2014) o suco de acerola ajuda a reduzir o estresse oxidativo e pode diminuir a genotoxicidade sob condições obesogênicas. Os autores avaliaram que grupos de ratos alimentados com uma dieta cafeteria (rica em açúcar e gordura) apresentaram intolerância à glicose e danos no DNA, no entanto a suplementação alimentar com suco de acerola levou a uma reversão parcial dos danos no DNA no sangue, rins, fígado, ossos e medula.

Leffa et al. (2015) verificaram que camundongos que foram alimentados com uma dieta cafeteria (constituída de alimentos com alto conteúdo energético) aumentou o dano oxidativo de proteínas e lipídios no córtex, hipocampo, fígado, rim e coração, no entanto a ingestão de suco de acerola madura provocaram efeitos benéficos antioxidantes no hipocampo. O suco de acerola industrial foi eficaz no fígado e a suplementação alimentar com vitamina C levou à diminuição do dano oxidativo no córtex e no fígado, enquanto a suplementação com rutina levou à redução do dano oxidativo nas amostras do hipocampo e do coração.

Leffa et al. (2017) também verificaram que a acerola pode reverter parcialmente alterações no metabolismo energético causadas pela obesidade. Os autores investigaram o efeito de sucos de acerola (imaturos, maduros e industriais) na atividade de enzimas do metabolismo energético no cérebro de camundongos alimentados com uma dieta palatável de cafeteria (para indução de obesidade com 4,12 Kcal/g). O suco de acerola verde reverteu a inibição da atividade da citrato sintase no córtex pré-frontal e no hipotálamo, o suco maduro de acerola reverteu a inibição da citrato sintase no hipotálamo e o suco de acerola industrial reverteu a inibição da atividade do complexo I no hipotálamo.

A acerola é um fruto ácido e altamente perecível, por isso o consumo do fruto *in natura* é restrito e a maior parte da produção é destinada ao processamento de suco ou polpa. Devido a produção e exportação dos frutos processados, gera-se quantidades significativas de resíduos anualmente, que hoje não tem utilização em larga escala, sendo utilizado apenas como fertilizante ou descartado.

Apesar do grande interesse econômico na polpa, o resíduo de despolpamento apresenta elevada concentração de compostos ativos. De um modo geral, diversos autores reportam que esse subproduto da acerola apresenta concentrações relevantes de vitamina C, fenólicos, proantocianidinas, antocianinas, flavonoides e carotenoides (Tabela 4).

Tabela 4 - Concentração de compostos ativos no resíduo de acerola.

Características do resíduo seco de acerola	Compostos ativos	Referência
Casca seca a 60°C em estufa ventilada por 48h	Fenólicos: 681 ± 53,5 mg EAG/100g	De Oliveira et al. (2009)
Resíduo de polpa de acerola	Ácido ascórbico: 247,62 ± 2,08 mg/100g Fenólicos: 1,04 ± 0,30 mg EAG/100g Antocianinas: 8,84 ± 0,02 µg*/100g Flavonoides: 89,55 ± 0,00 µg**/g Carotenoides: 881,56 ± 9,01µg***/100g	Sousa, Vieira, da Silva e de Lima (2011)
Semente liofilizada	Fenólicos: 7265,29 ± 16,78 mg EAG/100g Antocianinas: 245,90 ± 24,38 mg*/100g Flavonoides amarelo: 98,05 ± 0,19 mg**/100g Carotenoides: 272,83 ± 27,24 mg***/100g	Da Silva et al. (2014)
Casca e semente - secagem em bandeja a 60°C por 24h	Ácido ascórbico: 170,73 ± 0,46 mg/100g Fenólicos: 173,30 ± 0,05 mg EAG/100g Antocianinas: 60,83 ± 0,17 mg*/100g	Sancho et al. (2015)
Casca e semente - secagem em bandeja a 60°C e 6m/s	Ácido ascórbico: 641,9 ± 24,3 mg/100g Fenólicos: 2843,1 ± 32,6 mg EAG/100g Proantocianidinas: 297,7 ± 0,2 mg ETQ/100g Antocianinas: 257,9 ± 7,1 mg*/100g Carotenoides: 5,38 ± 0,01 mg***/100g	Nobrega et al. (2015)
Casca e semente - secos em secador aerado-rotativo (115°C e 2,25 m/s)	Fenólicos: ~925 mg EAG/100g Flavonoides: ~3700 mg**/100g	Silva, Duarte e Barrozo (2016)

Nota: EAG - equivalentes de ácido gálico /100g, ETQ - equivalentes de tanino quebracho, * cianidina 3-glicosídeo, ** rutina e *** β-caroteno

Alguns compostos ativos estão presentes em maiores concentrações no resíduo do que na polpa dos frutos. Da Silva et al. (2014) estudando compostos ativos em polpa e semente de acerola observaram que as concentrações de antocianinas e flavonoides foram superiores às da polpa. Os autores obtiveram valor de antocianinas de 144,27 mg/100g para a polpa, enquanto que no resíduo o valor obtido foi 70% superior a concentração de antocianinas na polpa. Em relação aos flavonoides os autores detectaram 98,5 mg/100g de resíduo seco, enquanto que na polpa estes compostos não foram detectados.

2.2 Sistema Orais de entrega

A via oral de administração de fármacos é a via preferida devido à sua facilidade de administração, adaptabilidade, aceitação e aceitabilidade pelo paciente (IRFAN et al., 2015). As dosagens mais tradicionais são os comprimidos, cápsulas e soluções líquidas que após serem ingeridas, transitam pelo trato gastrointestinal fazendo com que a droga entre em contato com enzimas digestivas do lúmen do gastro intestinal e epitélio e sofram metabolismo de primeira passagem através da ação de enzimas hepáticas, levando à eliminação droga, o que pode impedir que sejam atingidos níveis terapêuticos desejados (PFISTER; GHOSH, 2005). Portanto, empresas farmacêuticas estão reconsiderando estratégias de administração para melhorar a eficácia dos medicamentos já existentes e outras mucosas absorventes estão sendo consideradas como potenciais locais para administração de drogas, incluindo as mucosas nasal, retal, vaginal, ocular e da cavidade oral (PATEL; LIU; BROWN, 2011).

De acordo com Madhav *et al.* (2009), a absorção do fármaco através de uma superfície mucosa geralmente é eficiente porque o estrato córneo (principal barreira para a absorção através da pele) está ausente e também porque é rica em fornecimento de sangue proporcionando rápido transporte da droga para a circulação sistêmica evitando a degradação pelo metabolismo hepático de primeira passagem. A quantidade de droga absorvida depende da concentração utilizada, veículo de entrega, tempo de contato com a mucosa, drenagem venosa dos tecidos das mucosas, grau de ionização da droga, pH do local de absorção, tamanho da molécula do fármaco e solubilidade lipídica relativa (MADHAV et al., 2009).

De acordo com Pfister e Ghosh (2005), cada vez mais estão sendo desenvolvidos sistemas de absorção pré gástrica através de diferentes tecidos da cavidade oral com a intenção de aumentar a biodisponibilidade, ou melhorar a conveniência de dosagem. A cavidade oral é totalmente revestida por membrana mucosa composta por epitélio oral, membrana basal (liga o epitélio ao tecido conjuntivo), lâmina própria (tecido conjuntivo subjacente) e uma área que contém tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e nervos que estão sob uma camada de músculo ou osso (WILSON; WASHINGTON; WASHINGTON, 2000). Moléculas de tamanho pequeno a moderado são capazes de passar através da mucosa oral por difusão simples, sendo que a resistência à difusão do tecido é determinada principalmente por lipídios nos espaços intercelulares das camadas exteriores do epitélio e as diferenças na composição e organização dos lipídios nas barreiras epiteliais resultam em variação regional na permeabilidade (WERTZ; SWARTZENDRUBER; SQUIER, 1993).

Na cavidade oral, a veiculação de fármacos pode ser realizada através de diferentes regiões, os quais diferem muito em termos de anatomia, permeabilidade e capacidade de reter o sistema de distribuição pelo período de tempo desejado (PFISTER; GHOSH, 2005). Estas regiões são: (1) sublingual (administração do fármaco através do mucosa sublingual para a circulação sistêmica); (2) bucal (administração do medicamento para a circulação sistêmica através da mucosa bucal, revestimento da bochecha e área entre as gengivas e os lábios superior e inferior); e (3) periodontal, gengival e dental (para o tratamento local de condições da cavidade oral, úlceras aftosas, principalmente de infecções bacterianas e fúngicas e doença periodontal) (PFISTER; GHOSH, 2005).

Na literatura, diferentes nomes são dados a esse sistema de entrega oral. Filmes finos, filmes orais, *wafer*, lâmina oral, filme orodispersível, filme fino oral, filme oral solúvel, filmes dissolvíveis, filme bucal solúvel, filme mucoadesivo, filme bucal e filme transmucosal, são alguns exemplos; porém seus significados podem ser mal interpretados, como por exemplo filmes orodispersíveis não devem ser confundidos com filmes bucais, que também não deve ser limitados à designação de filme mucoadesivo (BORGES et al., 2015). Filmes orodispersíveis não são desenvolvidos para terem propriedades mucoadesivas mas geralmente exibem alguma mucoadesividade que é inerente a característica do polímero; apresentam rápida desintegração na cavidade oral e são engolidos e absorvidos para a circulação sistêmica no trato gastro

intestinal. Já os filmes bucais são desenvolvidos para entregarem substâncias através da mucosa oral e devem apresentar absorção de via única para minimizar inter e intra variabilidade individual e portanto filmes multicamadas são interessantes (BORGES et al., 2015).

2.3 Filmes de Desintegração Oral

Recentemente, a utilização de filmes de desintegração oral como veículo de compostos tem despertado interesse, principalmente em função de algumas vantagens, tais como: fácil transporte, facilidade de deglutição para geriatria e pediatria, dose precisa e conveniente, não exigir administração de água, ser conveniente para pacientes disfágicos com dificuldade em deglutir comprimidos e cápsulas (IRFAN et al., 2015). Atualmente, há grande interesse em desenvolver FDOs como pode ser notado pelas patentes existentes relacionadas à veiculação de diversos princípios ativos (Tabela 5). Além de patentes, muitos trabalhos estão relacionados com o desenvolvimento e aplicação de filmes orais para administração de princípios ativos no tratamento de diversos distúrbios com bons resultados.

Shimoda et al. (2009) desenvolveram FDO com dexametasona como alternativa para administração desse princípio ativo antiemético durante a quimioterapia do câncer. O filme foi formulado com uma mistura polimérica (celulose microcristalina (57%), polietileno glicol (15%), hipromelose (7,4%), polissorbato 80 (5,4%) e 5% de hidroxipropil celulose de baixa substituição (1.3%)) e apresentou uma excelente uniformidade e estabilidade (40°C e 75% de umidade) do princípio ativo por 24 semanas (SHIMODA et al., 2009).

Tabela 5 - Patentes de diversos princípios ativos desenvolvidos para veiculação como filmes de desintegração oral.

Princípio ativo	Referência
Insulina para tratamento de diabetes	Rubin, Cohen e Ron (2012)
Donepezilo, ciclodextrina e ácido algínico para o tratamento de demência	Kim et al. (2013)
Citrato de sildenafil para tratamento da disfunção erétil	Nam (2013)
Bromidrato de dextrometorfano	Zhao e Zhang (2013)
Entrega de drogas opiáceas	Li (2013)
Mesilato de doxazosina	Li, Kang, Zhao (2014)
Sinvastatina	Li, Wang, Zhang e Zhao (2014)
L-carnitina	Zhang, Li, Wang, e Zhao (2014)
Cetoprofeno	Li, Wang, Zhang, e Zhao (2014a)
Antioxidantes a base de prolamina	Cho Nam-Hoon (2014)
Usos farmacológico de canabidiol	Hammell; Stinchcomb; Shah (2018)
Ropinirol para tratamento da doença de Parkinson	Lee et al. (2018)

Satyanarayana & Keshavarao (2012) desenvolveram filmes de desintegração rápida à base de hidroxipropilmetilcelulose aditivados com anastrozol (droga utilizada para tratamento de câncer de mama), os quais apresentaram perfis plasmáticos similares à solução da droga através de testes *in vivo* utilizando-se ratos como modelo.

Liew, Tan & Peh (2012) produziram FDOs de donepezil, para tratamento da doença de Alzheimer, a partir de misturas de polímeros em pó (hidroxipropilmetilcelulose, amido de milho, polietileno glicol, lactose mono-hidrato e crospovidona). Estes demonstraram boa flexibilidade, rápida desintegração, palatabilidade aceitável e estabilidade do princípio por 6 meses.

Kumar et al. (2013) desenvolveram FDO a base de hidroxipropilmetilcelulose incorporado de sumatriptano succinato (utilizado para o tratamento da enxaqueca), o qual demonstrou biodisponibilidade equivalente à droga pura em teste *in vivo* utilizando coelhos como modelo.

Heinemann; Carvalho; Favaro-Trindade (2013) desenvolveram um filme de desintegração oral para entrega de probióticos na boca compostas por *Lactobacillus acidophilus* ou *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* em uma matriz de carboximetilcelulose, gelatina e amido.

Os probióticos mostraram alta viabilidade durante 90 dias de armazenamento e, portanto, os filmes podem ser um veículo simples e inovador para a ingestão regular de probióticos.

Kumar et al. (2014) desenvolveram filmes de enrofloxacin em matriz polivinilpirrolidona que exibiram excelente uniformidade e propriedades mecânicas e atividade antibacteriana máxima encontrada para *Klebsiella pneumonia*, tornando essa dosagem adequada para infecções respiratórias. Esse é um resultado importante, uma vez que a enrofloxacin (derivado das fluoroquinolonas) é usado no tratamento de infecções do trato urinário, respiratórias e da pele em animais, devido à baixa solubilidade e biodisponibilidade que impediam sua utilização em humanos.

Mazzarino; Borsali; Lemos-Senna (2014) desenvolveram filmes mucoadesivos de quitosana contendo nanopartículas de curcumina para entrega bucal desse princípio ativo, o que pode ser particularmente útil no tratamento de doenças periodontais que requerem uma entrega sustentada da droga.

Dadey (2015) também verificou, em seres humanos, que filmes de ondansetron (medicamento indicado para prevenção de náuseas e vômitos associados à quimioterapia, radioterapia e cirurgia) apresentou bioequivalência aos comprimidos de desintegração oral, ambos com 8 mg do princípio ativo.

Sharma et al. (2016) desenvolveram filmes de desintegração oral por *casting* contendo aprepitanto (medicamento antiemético) empregando pullulan como agente formador de filme, pectina de tamarindo como agente umectante e glicose líquida como plastificante e solubilizante. Os filmes apresentaram biodisponibilidade superior as formulações orais baseadas em aprepitanto micronizadas/não micronizadas, podendo, portanto, ser eficaz para o antiemese durante a quimioterapia do câncer.

Prajapati et al. (2018) desenvolveram filme fino oral baseado em pululano de zolmitriptano por *casting* com PEG 400 e sucralose como plastificante e adoçante. Os autores obtiveram filmes com espessura, resistência, alongação satisfatórias, facilidade de manuseabilidade, sensação na boca e sabor global excelente; distribuição uniforme de todos os ingredientes e estabilidade dos filmes.

2.4 Formulação de FDOs

Independente da classificação dos filmes, todos apresentam uma formulação típica com variação de alguns ingredientes e de suas concentrações de acordo com a aplicação desejada. A formulação deve ser pensada de maneira que agrade o consumidor, tenha boa aparência física, mascare sabor desagradável e todos os excipientes utilizados sejam aprovados para uso em formas de dosagem farmacêuticas orais e sejam considerados seguros (listado como GRAS- *Generally Recognized as Safe*) (DIXIT; PUTHLI, 2009). Os principais componentes utilizados na produção de filmes de desintegração oral são: agente farmacêutico ativo, polímero formador de filme, plastificante, adoçantes, corante, estimuladores de saliva, aromatizantes, agentes estabilizantes e espessantes (DIXIT; PUTHLI, 2009)

A escolha da macromolécula é a primeira etapa no desenvolvimento destes materiais, uma vez que é responsável por conferir importantes características aos filmes de desintegração oral como, por exemplo, boa manuseabilidade e elevada hidrofiliabilidade para facilitar a dissolução na cavidade oral (TEDESCO; MONACO-LOURENÇO; CARVALHO, 2016). Polímeros naturais e sintéticos podem ser utilizados na produção de filmes e diferentes composições podem ser utilizadas, a fim de atingir as propriedades desejadas do produto (KARKI et al., 2016). Alguns exemplos dos polímeros utilizados na produção de filmes de desintegração oral podem ser observados na Tabela 6. Pode-se notar que macromoléculas como amido, CMC e HPMC são muito utilizadas no preparo de FDOs e portanto foram utilizadas nesse estudo.

Tabela 6 - Exemplos de polímeros utilizados na produção de filmes de desintegração oral e princípios ativos incorporados.

Polímero	Princípio ativo	Referência
Celulose microcristalina, polietileno glicol, hipromelose, polissorbato 80 e L-HPC	Dexametasona, antiemético para pacientes de quimioterapia	Shimoda et al. (2009)
Lycoat ng73 (hidroxipropil amido granular) com HPMC, hidroxietil celulose e álcool polivinílico	Tianeptine de sódio (antidepressivo)	El-Setouhy, Abd El-Malak e El-Malak (2010)
HPMC 5cps, maltodextrina, pullulan e álcool polivinílico individualmente e combinados	Extrato de gengibre (tratamento de náuseas)	Daud, Sapkal e Bonde (2011)
HPMC, amido de milho, polietileno glicol, lactose mono-hidrato e crospovidona	Donepezil (tratamento da doença de Alzheimer)	Liew, Tan & Peh (2012)
HPMC E5 LV, hidroxipropilcelulose, poli vinil álcool e alginato de sódio	Anastrozol (tratamento de câncer de mama)	Satyanarayana & Keshavarao (2012)
Pullulan	Cloridrato de Ropinirole (tratamento de doença de Parkinson)	Panchal et al. (2012)
Amido de ervilha modificado (Lycoat rs 720)	Dimenidrinato (tratamento de vômitos e náuseas)	Preis, Pein e Breitzkreutz (2012)
CMC, gelatina e amido	Probióticos (<i>Lactobacillus acidophilus/Bifidobacterium animalis subsp. Lactis</i>)	Heinemann; Carvalho; Favaro-Trindade (2013)
HPMC e CMC combinados	Cloridrato de buspirona (ansiolítico)	Kumar, Sharma e Ali (2013)
HPMC E3, E6, and E15, Maltodextrina DE6, goma xantana	Sumatriptano succinato (tratamento da enxaqueca)	Kumar et al. (2013)
Polivinilpirrolidona	Enrofloxacin, (tratamento de infecções do trato urinário e respiratórias)	Kumar et al. (2014)
Hidroxilpropilmetilcelulose E3, E5 E E15	Besilato de amlodipina (controle de hipertensão e angina pectoris)	Maheswari et al. (2014)
Quitosana	Curcumina (tratamento de doenças periodontais)	Mazzarino; Borsali; Lemos-Senna (2014)
Hidroxilpropilmetilcelulose, Carboximetilcelulose	Rasagilina mesilato (tratar sintomas de Parkinson)	Prakasam e Bukka (2014)
Gelatina e colágeno hidrolisado	Extrato de própolis	Borges e de Carvalho (2015)
CMC, HPMC E5	Cilnidipine como novo diidropiridina antagonista de cálcio	Prajapati, Maheshwari e Patel (2015)
Pullulan	Aprepitanto (medicamento antiemético)	Sharma et al. (2016)
HPMC E15 e gelatina	Antioxidantes naturais da película de amendoim	Tedesco; Monaco-Lourenco; Carvalho (2017)
Gelatina e amido	Vitamina C presente na polpa encapsulada de camu-camu por <i>spray-drying</i>	Garcia et al. (2018)
Pullulan	Zolmitriptan (tratamento de enxaqueca)	Prajapati et al. (2018)

Hidroxipropilmetilcelulose – HPMC, Carboximetilcelulose – CMC, L-HPC - Hidroxipropil celulose de baixa substituição

2.4.1 Hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose

A celulose é formada por repetidas unidades de D-glicose ligadas através de ligações glicosídicas β -1,4 (Figura 2), porém em seu estado nativo, os grupos residuais de hidroximetil de anidroglicose são alternativamente localizados acima e abaixo da espinha dorsal do polímero (BOURTOOM, 2008). Esta estrutura é altamente cristalina e insolúvel em água, mas pode-se aumentar sua solubilidade por meio de tratamentos com composto alcalino, seguido pela reação com ácido cloroacético, cloreto de metilo ou óxido de propileno, obtendo-se assim compostos como carboximetilcelulose (CMC), metilcelulose (MC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) ou hidroxipropilcelulose (HPC) (BOURTOOM, 2008).

A hidroxipropilmetilcelulose é uma celulose parcialmente O-metilada e O-(2 hidroxipropilado) (Figura 2) amplamente utilizada na indústria farmacêutica em formulações de produtos orais, como ligante em comprimido, filmes de revestimento e matriz de liberação (GUO et al., 1998). A HPMC pode ser classificado em diferentes tipos: *METHOCEL*™ A, E, F e K, os quais apresentam diferentes características como quantidade de metil e hidroxipropil, razão de metil/hidroxipropil, substituição molar, grau de substituição, peso molecular e viscosidade (representada por um numeral que seguido da letra de classificação, em mPa.s de soluções em 2% a 20°C) (COLORCON, 2009).

Figura 2 - Estrutura química da celulose, hidroxipropilmetilcelulose e carboximetilcelulose de sódio.

Composto

Celulose

Hidroxipropilmetilcelulose

Carboximetilcelulose de sódio

Substituinte R

-H

-OCH₃, -(CH₂CH(CH₃)O)_n, -H

-(CH₂CH(CH₃)O)_n-H, -H

-CH₂COO-Na⁺, H

Fonte: SCHMITT, R. et al. Cellulose Ethers Applications. In: MISHRA, M. (Ed.). **Handbook of Encapsulation and Controlled Release**. CRC Press ed. [s.l: s.n.]. p. 517–534 (Traduzido).

O grupo hidroxipropil ($-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$) é um grupo relativamente hidrofílico que contribui para a taxa de hidratação, enquanto que o grupo metoxil é mais hidrofóbico (BORGES et al., 2015). De acordo com Borges et al. (2015), o grau de substituição de metoxil juntamente com a viscosidade intrínseca da HPMC apresentam forte influência nas propriedades mecânicas, pois em geral, os tipos de HPMC com alta viscosidade e teor de metoxil tendem a produzir matrizes poliméricas mais resistentes, rígidas e extensíveis. Ainda de acordo com os autores, a alta viscosidade é possivelmente associada a uma maior ramificação e/ou superior massa molecular relacionada com emaranhamento físico devido a cadeias mais longas, o que pode aumentar a força de entrada necessária para romper as interações da cadeia principal caracterizando, assim, maior resistência à tração. Por sua vez, os graus de substituição de metoxil mais elevados podem conduzir a um efeito de ancoragem sobre as cadeias de HPMC devido as suas dimensões serem maiores em comparação com os grupos hidroxilo originais, o que pode também contribuir para a elevada resistência à tração (BORGES et al., 2015).

A carboximetilcelulose, também conhecida como goma de celulose, é um polímero aniônico derivado de celulose, linear e solúvel em água, que é produzido por reação de celulose alcalina com monocloroacetato de sódio sob condições controladas e é comercializada em grau de substituição de 0,4 a 1,5, sendo 0,4 a substituição mínima necessária para estabelecer a goma na solução (BALDWIN et al., 1995). Em baixos grau de substituição, grupos hidroxila são fracamente substituídos, resultando num elevado número de interações entre cadeias e por sua vez em solubilidade em água; já em grau de substituição acima de 1, pouca ou nenhuma associação inter cadeias ocorre, porque os grupos hidroxilo estão quase completamente substituídos (BALDWIN et al., 1995). A CMC é muito utilizada para a preparação de matrizes poliméricas pois produz filmes translúcidos e capazes de transportar uma vasta gama de componentes ativos (BORGES et al., 2015).

2.4.2 Amido

O amido é um polímero de glicose e um dos polissacáridos naturais mais abundantes sintetizados por plantas, sendo o milho, batata, trigo, arroz, mandioca (tapioca) e sorgo as principais fontes botânicas de amidos comerciais (IMAM et al., 2012).

Os grânulos de amido contêm dois tipos de moléculas poliméricas: amilose (Figura 3a), uma cadeia linear de unidades (1→4)- α -D-glicopiranosil e amilopectina (Figura 3b), uma molécula maior, que tem uma espinha dorsal de amilose e é altamente ramificada com unidades laterais de D-glicopiranosil ligada por ligações α -1,6-glicosídica (CAMPOS; GERSCHENSON; FLORES, 2011). A amilose é conhecida por formar filmes mais fortes do que a amilopectina, devido à capacidade de suas cadeias lineares interagirem por ligações de hidrogênio em maior extensão do que as cadeias de amilopectina ramificada (KOCH et al., 2010).

Figura 3 - Estrutura Química do Amido composta por amilose (A) e amilopectina (B).

Fonte: Imam, S. H., Wood, D. F., Abdelwahab, M. A., Chiou, B., Williams, T. G., Glenn, G. M., & Orts, W. J. (2012). Starch - Chemistry, Microstructure, Processing, and Enzymatic Degradation. In *Starch-Based Polymeric Materials and Nanocomposites Chemistry, Processing, and Applications* (CRC Press, pp. 5–32) (Traduzido).

Segundo Bemiller e Huber (2015), a formação de filme a partir do amido necessita do rompimento dos grânulos através do processo de gelatinização. O processo de gelatinização envolve vários eventos simultâneos, como por exemplo, a difusão da água no interior do grânulo de amido com inchaço do grânulo, desaparecimento da birrefringência, perda de cristalinidade dos grânulos, transições de fase endotérmicas e uma diminuição dos tempos de relaxação das moléculas de água (BEMILLER; HUBER, 2015).

No entanto, filmes não plastificados produzidos a partir de amido nativo (em média contém 75% de amilopectina e 25% amilose), geralmente, são materiais frágeis (KOCH et al., 2010). Assim, a fim de superar esta desvantagem, vários amidos modificados foram desenvolvidos e são aplicados em filmes orais tais como, Maltodextrinas (MDX) (por exemplo Maltrin®, de Grain Processing Corporation), amidos hidroxipropilo (por exemplo Lycoat®, da Roquette), amidos pré-gelatinizados (por exemplo INSTANT PURE-COTE® da Grain Processing Corporation) e outros, tais como pululan (BORGES et al., 2015).

2.5 Métodos de produção

A produção de filmes pela técnica clássica de *casting* consiste em derramar uma suspensão em pequenas placas (placa de Petri, por exemplo), controlando a espessura média do filmes pela massa de suspensão vertida; dessa forma variações locais são geralmente inevitáveis e o processo não é adequado para formar filmes maiores que 25-30 cm, levando a dificuldades de aumento de escala (DE MORAES et al., 2013). Na Tabela 7 pode ser observada as técnicas de produção utilizadas na elaboração de filmes de desintegração oral nos últimos 10 anos.

A técnica de *tape-casting* é uma alternativa pouco explorada na produção de filmes de desintegração oral que pode ser interessante, de modo a viabilizar a produção de FDOs em larga escala e em tempo reduzido. O *tape-casting* consiste no espalhamento da solução filmogênica sobre um suporte utilizando-se uma lâmina transportadora de fita contínua e que é submetida à secagem por condução de calor, circulação de ar quente (convecção de calor) ou infravermelho (DE MORAES et al., 2013).

Tabela 7 - Exemplos de métodos de produção de filmes.

FDO	Método de produção	Referência
Filmes de celulose microcristalina, polietileno glicol, hipromelose, polissorbato 80 e L-HPC com Dexametasona	Casting	Shimoda et al. (2009)
Filmes de lycoat ng73 (hidroxipropil amido granular) com HPMC, hidroxietil celulose e álcool polivinílico com Tianeptine de sódio	Casting	El-Setouhy, Abd El-Malak e El-Malak (2010)
Filmes de HPMC 5cps, maltodextrina, pullulan e álcool polivinílico individualmente e combinados com extrato de gengibre	Casting	Daud, Sapkal e Bonde (2011)
Filmes de HPMC, amido de milho, polietileno glicol, lactose mono-hidrato e crospovidona com donepezil	Casting	Liew, Tan & Peh (2012)
Filmes de HPMC E5 LV, hidroxipropilcelulose, poli vinil alcool e alginato de sódio com Anastrozol	Casting	Satyanarayana & Keshavarao (2012)
Filmes de pullulan com Cloridrato de Ropinirole	Casting	Panchal et al. (2012)
Filmes de amido de ervilha modificado (Lycoat rs 720) com Dimenidrinato	Casting	Preis, Pein e Breitreutz (2012)
Filmes biodegradáveis e comestíveis de amido (controle)	Tape-Casting	De Moraes et al. (2013)
Filme de CMC, gelatina e amido com Probióticos	Casting	Heinemann; Carvalho; Favaro-Trindade (2013)
Filmes de HPMC e CMC combinados com cloridrato de buspirona	Casting	Kumar, Sharma e Ali (2013)
Filmes de HPMC E3, E6, and E15, Maltodextrina DE6, goma xantana com sumatriptano succinato	Casting	Kumar et al. (2013)
Polivinilpirrolidona com Enrofloxacin	Casting	Kumar et al. (2014)
Filmes de HPMC E3, E5 E E15 com besilato de amlodipina	Espalhador	Maheswari et al. (2014)
Quitosana com Curcumina	Casting	Mazzarino; Borsali; Lemos-Senna (2014)
Filmes de HPMC e CMC com Rasagilina mesilato	Casting	Prakasam e Bukka (2014)
Filmes de gelatina e colágeno hidrolisado com extrato de própolis	Casting	Borges e de Carvalho (2015)
Filmes de CMC, HPMC E5 com Cilnidipine	Spray Drying Technique	Prajapati, Maheshwari e Patel (2015)
Filmes de pullulan com aprepitanto	Casting	Sharma et al. (2016)
Filmes de HPMC E15 e gelatina com extrato de película de amendoim	Casting	Tedesco; Monaco-Lourenco; Carvalho (2017)
Filmes de gelatina e amido com vitamina C	Casting	Garcia et al. (2018)
Filmes de pullulan com Zolmitriptan	Casting	Prajapati et al. (2018)

2.6 Perspectiva de novas utilização dos FDOs

Os filmes de desintegração oral têm uma vasta gama de aplicação para os mais diversos medicamentos, porém esse meio de veiculação ainda pode ser muito explorado como carreador

de compostos ativos naturais. Alguns autores já desenvolveram filmes de desintegração oral com princípios ativos naturais para explorar suas propriedades funcionais.

Daud, Sapkal e Bonde (2011) formularam filmes de HPMC com extrato de gengibre e obtiveram bom desempenho *in vitro* e *in vivo* no tratamento de problemas estomacais como náuseas. Borges e de Carvalho (2015) desenvolveram filmes de gelatina e colágeno hidrolisado aditivados com extrato de própolis que se demonstraram bom carreadores de componentes ativos para liberação na cavidade oral. Garcia (2016) estudou filmes de gelatina e amido aditivados com da polpa submetida a secagem em *spray dryer* (agente carreador maltodextrina) como alternativa para administração de vitamina C para preservação dessa vitamina e liberação destes na mucosa bucal.

Os trabalhos acima citados utilizaram como fonte de princípio ativo polpa de acerola e camu-camu, gengibre e própolis, que são matérias primas que podem ser ingeridas como sucos, concentrados, infusões entre outras. No entanto, para incorporação em filmes de desintegração oral pode-se obter esses compostos ativos de co-produtos da indústria de alimentos que ainda não tenham utilização.

Tedesco; Monaco-Lourenco; Carvalho (2017) desenvolveram filmes de HPMC com extrato de película de amendoim. Os filmes apresentaram boa resistência mecânica, bom tempo de desintegração, liberação *in vitro* de 80% dos fenólicos em 5 min e boa estabilidade (retenção de 60% do total de compostos fenólicos em condição acelerada); assim os filmes se mostraram uma boa alternativa para veicular os compostos antioxidantes naturais presentes na película do amendoim podendo ser uma boa alternativa para o desenvolvimento de produtos nutracêuticos para combate de radicais livres. A utilização de co-produtos, além de ser uma fonte economicamente viável, também minimizaria os impactos ambientais decorrentes do descarte destes resíduos sólidos ricos em material orgânico. Resíduos de frutas tem grande perspectiva para utilização em FDOs, pois são produzidos em larga escala por indústrias processadoras de sucos e concentrados e seus compostos ativos podem ser obtidos por extração. Dessa forma, estes podem constituir uma nova forma inovadora, simples e prática de disponibilizar princípios ativos naturais.

3. Objetivos

De acordo com as justificativas apresentadas, o presente trabalho teve como principal objetivo o aproveitamento do resíduo industrial de acerola, visando a qualidade desse material seco para estocagem e desenvolvimento de filmes de desintegração oral produzidos por *tape casting* para veiculação de seus principais compostos antioxidantes. Para atingir o objetivo proposto, as atividades realizadas se concentraram em:

- Estudar e avaliar o efeito da temperatura de secagem do resíduo de acerola no comportamento da atividade antioxidante e nos principais compostos ativos (vitamina C, proantocianidinas e flavonoides);
- Estudar o ajuste de parâmetros de cinco modelos empíricos (Lewis, Handerson & Pabis, Page, Page modificado e Logarítmico) para avaliar a capacidade preditiva dos mesmos;
- Desenvolver condições ideais de concentração polimérica, de plastificante e de extrato de resíduo de acerola, velocidade de espalhamento, método de secagem bem como suporte ideal e temperatura para a produção de filmes de desintegração oral por *tape casting*;
- Estudar as principais características dos filmes de desintegração oral produzidos por técnicas de caracterização (espessura, propriedades mecânicas, ângulo de contato, umidade, pH de superfície, cor, opacidade, ângulo de contato, microscopia de força atômica, espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier) para avaliar sua capacidade de ser um veículo adequado de compostos ativos presentes no extrato do resíduo de acerola;
- Estudar o perfil de liberação *in vitro* e o efeito protetivo do filme por meio do estudo da estabilidade da capacidade redutora total dos filmes visando avaliar sua real capacidade de entregar os princípios ativos naturais inicialmente propostos ao consumidor final.

4. Material e métodos

Na Figura 4 pode-se observar resumidamente o delineamento utilizado para a realização do projeto proposto.

Figura 4 - Fluxograma do delineamento do projeto de elaboração de filme de desintegração oral aditivado com extrato hidroalcoólico do resíduos de acerola.

4.1 Material

O resíduo da acerola (*Malpighia emarginata* DC) foi gentilmente cedido pela MilFruta (Pratânia, SP, BR), após o despulpamento do fruto para produção de polpa congelada (Figura 5). O resíduo foi recebido e imediatamente estocado a -22°. As macromoléculas hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E15, Midland, USA) e carboximetilcelulose (CMC, Cotia, SP, BR) e amido pré-gelatinizado (APG, São Paulo, SP, BR) foram obtidos da Colorcon, Denver e Daxia. Etanol (Synth, Diadema, Brasil), ácido ascórbico (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), ácido sulfúrico (H₂SO₄, Merck, Darmstadt, Germany, ditiotretitol (DTT) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), Folin-Ciocalteu (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), carbonato de sódio (Synth, Diadema, Brasil), ácido gálico (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), fluoresceína (Sigma-

Aldrich, St Louis, MO, USA), 2,20-azobis(2-methylpropionamidine), dihydrochloride (AAPH) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), Trolox (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), cloreto de alumínio (Synth, Diadema, Brasil), quercetina (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Synth, Diadema, Brasil), n-butanol (Dinâmica Química Contemporânea, Diadema, Brasil), ácido clorídrico (Synth, Diadema, Brasil), tanino quebracho (QT, Unitan, Buenos Aires, Argentina).

Figura 5 - Resíduo de acerola coletado em 28 de novembro de 2016 na Frutamil Comércio de Frutas e Sucos (Rodovia João Mellao K215, Pratânia/SP).

4.2 Métodos

4.2.1 Secagem do resíduo de acerola

A secagem foi conduzida em estufa de convecção forçada como proposto por Goula, Thymiatis e Kaderides (2016) com modificações dos parâmetros de secagem. Para realização do experimento utilizou-se uma estufa (MA 035/5, Marconi, Piracicaba, SP, BR) equipada com bandejas perfuradas de metal galvanizada (55 x 80 cm) e fluxo de ar paralelo às bandejas com uma velocidade fixa de 1,6 m/s. A temperatura durante a secagem foi controlada por termopares (Cotronic Technology Ltda, China) e a umidade do ar ambiente e do ar da saída da estufa foi monitorada periodicamente por higrômetro térmico (Cotronic Technology Ltda, China). Um anemômetro digital (MDA-11, - Minipa do Brasil Ltda, São Paulo, SP, Brasil) foi utilizado para determinação da velocidade do ar na saída do secador como realizado por Nobrega *et al.* (2015). A fim de verificar o efeito da temperatura sobre o resíduo de acerola, a secagem por convecção foi realizada nas temperaturas de 40, 50 e 60°C. O resíduo de acerola (250 g), previamente descongelado, foi espalhado (camadas de espessura constante de 6 mm) em bandejas de

alumínio (d = 25 cm). Para acompanhar a perda de massa do sistema (bandeja + resíduo) durante a secagem, foram realizadas pesagens em balança Adventurer (Ohaus Corporation, Parsippany, NJ, USA) a cada 10 min durante a primeira hora e depois disso, a cada 20 min até que fosse atingida massa constante (três pesagens consecutivas em que a variação de massa absoluta entre pesagens consecutivas foi inferior a 0,1%). Os experimentos foram realizados em triplicata e a média da razão de umidade para cada valor foi utilizada para obtenção das curvas (razão de umidade adimensional *versus* tempo de secagem). O conteúdo de umidade do resíduo de acerola (*in natura*) foram determinados em estufa a 105°C (AOAC, 1998) e a umidade (base úmida) calculada conforme Equação (1).

$$Umidade = \frac{w_1 - w_2}{w_1} \times 100 \quad (1)$$

4.2.2 Modelagem matemática

A redução da razão de umidade em função do tempo de secagem foi utilizado para analisar os dados experimentais de secagem. A razão de umidade foi calculada de acordo com a Equação (2), onde a umidade a qualquer momento de secagem (g de água/g de matéria seca) foi calculado de acordo com a Equação 3.

$$Razão\ de\ umidade\ (RU) = \frac{M - M_e}{M_0 - M_e} \quad (2)$$

$$M = \frac{(w_0 - w_{ae}) - w_{sa}}{w_{sa}} \quad (3)$$

Onde:

RU = Razão de umidade (adimensional)

M = Umidade em qualquer tempo (g água/ g massa seca)

W_0 = massa inicial da amostra (g)

W_{ae} = massa de água evaporada (g)

W_{sa} = massa seca absoluta (g)

M_e = umidade no equilíbrio (g água/g massa seca)

M_0 = umidade inicial (g água/g massa seca)

Os parâmetros de cinco modelos (Tabela 8) foram ajustados aos dados experimentais de secagem por convecção (RU *versus* Tempo) com auxílio da ferramenta de análise de regressão não-linear do OriginPro 9. O qui-quadrado reduzido - X^2 (quadrado médio do desvios entre valores experimentais e calculado); o erro médio quadrático - RMSE (desvio entre o previsto e valores experimentais) e a eficiência de modelagem (EF) foram calculados conforme as equações 4-6 (Ertekin e Yaldiz, 2004). Estes, bem como o coeficiente de determinação (R^2) foram utilizadas para comparar e selecionar o modelo que descreve melhor o processo de secagem.

Tabela 8 - Modelos utilizados no estudo de cinética de secagem.

MODELO	MODELO	REFERENCIA
Lewis	$MR = \exp(-kt)$	(LEWIS, 1921)
Henderson & Pabis	$MR = a \exp(-kt)$	(HENDERSON, S.M. & PABIS, 1961)
Page	$MR = \exp(-kt^n)$	(PAGE, 1949)
Page Modificado	$MR = \exp[-(kt)^n]$	(OVERHULTS, D.G., WHITE, H.E., HAMILTON, H.E. & ROSS, 1973)
Logarítmico	$MR = a \exp(-kt) + b$	(YAGCIOGLU, A., DEGIRMENCIOGLU, A. & CAGATAY, 1999)

$$X^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (MR_{exp,i} - MR_{pre,i})^2}{N-n} \quad (4)$$

$$RMSE = \left[\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (MR_{pre,i} - MR_{exp,i})^2 \right]^{1/2} \quad (5)$$

$$EF = \frac{\sum_{i=1}^N (MR_{exp,i} - MR_{exp,ave})^2 - \sum_{i=1}^N (MR_{pre,i} - MR_{exp,i})^2}{\sum_{i=1}^N (MR_{exp,i} - MR_{exp,ave})^2} \quad (6)$$

onde $MR_{exp,i}$ = razão de umidade experimental,

$MR_{pre,i}$ = razão de umidade predito pelo modelo,

N = número de observações,

n = número de contantes do modelo de secagem,

$MR_{exp,ave}$ = média do valor experimental de razão de umidade.

4.2.3 Determinação de compostos ativos

Para avaliar a variação de compostos ativos durante a secagem, amostras foram retiradas a cada duas horas para determinação de compostos ativos (vitamina C, capacidade redutora total e ORAC). As amostras foram moídas em processador doméstico e extraídas de acordo com metodologia de Correia et al. (2012). Amostras (1 g) foram dispersas em 40 ml de etanol 70% (5 min) em banho de gelo e mantida sob agitação magnética (750 rpm, IKA, Staufen, Alemanha). O resíduo foi submetido a mais uma extração nas mesmas condições e foi filtrado sob pressão reduzida através de papel de filtro (Whatman no. 01) e armazenados sob refrigeração ($-18,0 \pm 0,5$ °C) até análise. Os extratos foram utilizados para determinação de ORAC, vitamina C, capacidade redutora total, flavonoides totais, proantocianidinas totais e cor.

4.2.4 Cor

Os parâmetros de cor, luminosidade (L^*), croma a^* e b^* foram determinados utilizando-se um colorímetro Miniscan XE (HunterLab), com iluminante D65 e abertura de 10° utilizando-se as coordenadas CIELab*.

4.2.5 Capacidade de redução Folin-Ciocalteu

A capacidade de redução Follin-Ciocalteu foi determinada de acordo com Singleton, Orthofer e Lamuela-Raventós (1998) utilizando-se ácido gálico como padrão. Alíquotas de 0,5 mL das soluções diluídas de extratos foram adicionadas em um tubo contendo 2,5 mL de reagente de Folin-Ciocalteu (1:10; v/v). O tubo foi homogeneizado e mantido em repouso por 5 minutos na ausência de luz, em seguida foram adicionados 2,0 mL de solução de carbonato de sódio (7,5%) em cada tubo. A solução foi homogeneizada e mantida em repouso por mais 2 horas. A leitura da absorbância foi realizada em um espectrofotômetro Spectrum One (Perkin-Elmer, Waltham, MA, USA) à 740 nm e os valores convertidos em mg de ácido gálico/g de resíduo seco utilizando a curva padrão de ácido gálico.

4.2.6 Capacidade de eliminação de radicais peróxido

A capacidade antioxidante foi determinada pelo método de 'capacidade de absorção radical de oxigênio' (ORAC) de acordo com Ou; Hampsch-Woodill; Prior (2001). Alíquotas de 25 µL do padrão, controle, ou amostras, 150 µL de 508,25 nM de fluoresceína e 25 µL de uma solução de 76 mM de AAPH foram transferidos para uma microplaca preta (96 WELL, PP, F-

BOTTOM, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmunster, Áustria). As soluções foram diluídas com tampão de fosfato 75 mM (pH 7,4), também usado como branco. As misturas foram mantidas no leitor de microplacas a 37°C e o sinal de fluorescência foi monitorado a cada minuto no comprimento de onda a 493 nm (excitação) e a 515 nm (emissão) até decomposição total da fluorescência. Trolox foi utilizado como padrão (faixa de concentração entre 8 e 96 µM) e os resultados expressos como µmol de Trolox equivalente/grama de amostra seca.

4.2.7 Determinação de ácido ascórbico e ácido dehidroascórbico

A determinação de vitamina C foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) utilizando-se ácido ascórbico como padrão de acordo com metodologia proposta por Sánchez-Mata et al. (2000). Solução 1,8 mM de H₂SO₄ (pH 2,6) foi utilizada como fase móvel a uma taxa de fluxo de 0,9 ml/min. Amostras de extrato foram filtradas em Millipore (Bedford, Md., EUA) 0,45 milímetros anteriormente à injeção no sistema cromatográfico (Shimatzu – Promenience, Bomba LC 20 AD, injetor automático SIL20-HT; detector de UV-visível Thermo Separation Spectra UV100 a 245 nm) e coluna cromatográfica (Prominence LC 20). Para quantificar o ácido dehidroascórbico, amostras foram reduzidas com ditioneitol (DTT) e injetadas no sistema cromatográfico. A redução foi realizada adicionando 0,2 ml de uma solução de 20 mg/ml de DTT a 1 ml de filtrado e mantida no escuro durante 2 h. O valor de ácido ascórbico total foi obtido pela soma dos resultados de ácido ascórbico e ácido dehidroascórbico e expressos em mg de ácido ascórbico total/g de resíduo seco de acerola.

4.2.8 Proantocianidinas totais

A determinação de proantocianidinas totais foi realizada de acordo com Porter; Hrstich; Chan (1985). Uma alíquota (250 µL) do extrato foi adicionado a 2,5 mL de Porter's Reagente (154 mg de FeSO₄.7H₂O por litro de 3:2 n-butanol: ácido clorídrico), a solução foi homogeneizada e aquecida por 30 min a 95°C (MA127/GT60, Marconi, Piracicaba, SP, Brasil). Da mesma forma, uma curva padrão foi preparada usando tanino quebracho variando a concentração entre 0 e 2,4 mg/mL (QT Unitan, Buenos Aires, Argentina). Após o resfriamento, a absorbância foi medida a 550 nm e os resultados expressos como mg de equivalente de tanino quebracho (QTE)/g de amostra seca.

4.2.9 Flavonoides

Flavonoides foram determinados de acordo com Neves et al. (2015). Alíquotas (3 mL) do extrato alcoólico foram misturados com 2 mL de cloreto de alumínio (5%). As soluções foram homogeneizadas e mantidas em repouso por 30 min. Após o período, a absorbância das soluções foram lidas utilizando-se um espectrofotômetro a um comprimento de onda de 441 nm. O branco consistiu em 3 mL de extrato, 2 mL de água (sem cloreto de alumínio) e foi preparado para cada amostra. Uma curva de calibração foi obtida utilizando quercetina como padrão, e as concentrações de flavonoides foram expressas como mg quercetina/g resíduo seco.

4.2.10 Produção do resíduo industrial de acerola desidratado (RAD)

Após os testes de cinética de secagem e de atividade antioxidante ao longo da secagem, definiu-se a melhor condição de secagem para obtenção de resíduo de acerola desidratado (RAD). Esse resíduo foi utilizado como matéria para obtenção dos extratos a serem incorporados nos filmes de desintegração oral. A secagem foi conduzida em estufa de convecção forçada (MA 035/5, Marconi, Piracicaba, SP, BR) a 40°C com fluxo de ar de 1,6 m/s a 40°C em bandejas de alumínio (d = 25 cm, camada com espessura constante de 6 mm). Após algumas bateladas de secagem, formou-se um lote de RAD. O mesmo foi triturado em moinho de facas (Marconi, MA 340) e sua granulometria padronizada (*Mesh* 16). Os extratos foram produzidos de acordo com a metodologia proposta por Correia et al. (2012). Utilizou-se a razão de resíduo de acerola seco:etanol (70%) 1:40, a dispersão foi mantida sob agitação a 750 rpm (IKA RW20 digital, Staufen, Alemanha) por 5 min em banho de gelo e ausência de luz. O resíduo foi submetido a mais uma extração nas mesmas condições e foi filtrado sob vácuo (TE – 058, Tecna, Piracicaba, SP, Brasil) em papel de filtro (Whatman no. 01). A solução, após a filtração, foi armazenada sob refrigeração ($-6,0 \pm 0,5$ °C).

4.2.11 Caracterização do resíduo de acerola desidratado (RAD)

4.2.11.1 Composição centesimal

A composição centesimal resíduo de acerola desidratado (RAD) foi realizada no laboratório de Bromatologia (FZEA/USP, ZAZ, Pirassununga SP). As metodologias foram realizadas de acordo com a AOAC (1990) e Silva e Queiroz (2002). A matéria mineral foi obtida após a incineração da amostra (500 a 600°C) até a combustão total da matéria orgânica. O extrato etéreo foi obtido por diferença de massa após extração de gordura (Soxhlet) usando éter como solvente. A determinação de nitrogênio total foi realizada pelo método Micro-kjeldahl. O conteúdo de fibra bruta foi determinado pelo método de Weende (VAN SOEST, 1967).

4.2.11.2 pH

Amostra de RAD (4 g) foi dispersa em água destilada (20 ml) e o pH determinado utilizando-se um pHmetro (WTW 3210, WTW Com., Weilheim, Alemanha) (HOLCROFT; KADER, 1999).

4.2.11.3 Atividade de água

A atividade de água de RAD foi determinada utilizando-se um Aqualab (Decagon Devices, Pullman, WA, EUA).

4.2.11.4 Capacidade de retenção de água

A capacidade de retenção de água (CRA) do resíduo em pó de acerola foi determinada de acordo com Robertson et al. (2000). Amostras (3 g) foram hidratadas em 30 ml de água destilada à temperatura ambiente. Após equilíbrio (18 h), a amostra foi centrifugada (3000 × g; 20 min, centrífuga 5430R, Eppendorf, Hamburgo, Alemanha). O sobrenadante foi removido e o precipitado submetido a secagem (105°C) até massa constante. A CRA foi calculada utilizando-se a Equação 7, como a quantidade de água retida pela amostra (g água/g de massa seca).

$$CRA = \frac{m_{\text{resíduo úmido}} - m_{\text{resíduo seco}}}{m_{\text{resíduo seco}}} \quad (7)$$

4.2.11.5 Microscopia eletrônica de varredura do resíduo de acerola

As características estruturais do resíduo de acerola (*in natura* e seco) foram avaliadas utilizando microscópio eletrônico de varredura modelo TM-3000 (Hitachi) a 15kV. A microscopia foi realizada para avaliar se a secagem provocou ruptura e destruição de paredes celulares podendo afetar a extração dos compostos ativos de interesse.

4.2.12 Produção e caracterização dos filmes de desintegração oral

Os filmes de desintegração oral (FDO) foram produzidos por *tape-casting* utilizando-se HPMC E15, CMC e amido pré-gelatinizado como polímeros. O sorbitol foi utilizado como plastificante. Para produção dos filmes, testes preliminares foram conduzidos para avaliação das condições adequadas como velocidade de espalhamento, concentração de macromoléculas (2,5 a 10 g/100g de solução filmogênica), concentração de plastificante, material da placa suporte para espalhamento, secagem, temperatura de secagem, concentração de extrato e espessura de espalhamento. Para selecionar as condições adequadas, avaliou-se qualitativamente os filmes produzidos em relação as características visuais, capacidade formadora de filme, homogeneidade e manuseabilidade dos filmes.

Para produção da solução filmogênica de HPMC, primeiramente solubilizou-se o sorbitol em água (0,4g/g de polímero) à temperatura ambiente e em seguida dispersou-se o HPMC (7,5g/100g de solução filmogênica) nessa solução previamente aquecida ($55 \pm 5^\circ\text{C}$) para evitar a formação de grumos. A solução foi mantida em agitação mecânica (600 rpm, IKA RW20 digital, Staufen, Alemanha) por 30 minutos sem aquecimento. A solução de HPMC foi mantida em repouso durante a noite para remoção de bolhas e espalhada no dia seguinte.

Para a produção da solução filmogênica de CMC, primeiramente solubilizou-se o sorbitol em água (0,4g/g de polímero) à temperatura ambiente e em seguida dispersou o CMC (3g/100g de solução filmogênica) nessa solução previamente aquecida ($55 \pm 5^\circ\text{C}$). Em seguida a solução foi mantida sob agitação mecânica (600 rpm, IKA RW20 digital, Staufen, Alemanha) por 30 minutos para completa solubilização em temperatura ambiente. As solução de CMC foi mantida em repouso durante a noite para remoção de bolhas e espalhada no dia seguinte.

Para a produção da solução filmogênica de amido pré-gelatinizado, primeiramente solubilizou-se o sorbitol em água à temperatura ambiente (0,4g/g de polímero) e em seguida

dispersou-se o amido (5g/100g de solução filmogênica) à temperatura ambiente por 30 minutos sob agitação mecânica (600 rpm, IKA RW20 digital, Staufen, Alemanha). Em seguida a dispersão foi submetida a aquecimento até 83,5°C para gelatinização, sendo em seguida resfriada até temperatura ambiente (25°C) e espalhado imediatamente.

O extrato de resíduo de acerola foi adicionado a temperatura ambiente após solubilização dos polímeros. A solução filmogênica foi dispersa em um espalhador de filme automático Zehntner ZAA 2300 (Figura 6) com auxílio do aplicador universal (ZUA 2000) a uma velocidade de 10 mm/s utilizando placas de acrílico submetida a secagem em estufa de circulação forçada (MA 035/5, Marconi, Piracicaba, SP, BR) a 40°C.

Figura 6 - Espalhador de filme Zehntner ZAA 2300 para obtenção de filmes por *tape casting*.

Para cada solução filmogênica utilizou-se uma espessura diferente no aplicador (Tabela 9) com o intuito de manter a espessura do filme constante ($0,070 \pm 0,005$ mm). Após a secagem, os filmes foram armazenados em solução salina saturada brometo de sódio (NaBr, umidade relativa de 58%, temperatura = 25°C) para realização dos testes de caracterização. Apenas para análise de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier, os filmes foram previamente armazenados em sílica gel (10 dias).

Tabela 9 - Espessura utilizada no aplicador de filme Zehntner ZUA 2000 para obtenção de filmes por *tape casting*.

Filme	Macromolécula	Espessura (μm)
Sem extrato	HPMC	1000
	CMC	3000
	Amido	1500
Com extrato	HPMC	900
	CMC	3000
	Amido	1150

4.2.12.1 Reologia das soluções filmogênicas

Para caracterização reológica das soluções filmogênicas foram realizadas análises de curvas de fluxo utilizando-se um reômetro rotacional AR 2000 (TA Instruments, New Castle, EUA) com sistema *peltier* para controle de temperatura e com a geometria cone-placa (60mm e 4°). As curvas de fluxo foram determinadas a 25°C e o comportamento reológico foi determinado no intervalo de 0,01 a 100 s⁻¹ em rampas ascendentes e descendentes. O acessório *Solvent trap* (promove ambiente saturado ao redor da amostras) foi utilizado para evitar o ressecamento da amostra nas extremidades da geometria cone-placa. A cada medição, a amostra permaneceu em repouso (2 minutos) antes de iniciar as medidas. Os dados foram obtidos diretamente do software Rheology Advantage Data Analyses V.5.3.1.

De acordo com Steffe (1996), o modelo Herschel-Bulckley (Equação 8) é capaz de descrever o comportamento de diferentes fluidos com valores típicos dos parâmetros reológicos para cada fluido (Tabela 10). Os parâmetros dos modelos reológicos foram ajustados as curvas de fluxo (tensão de cisalhamento em função da taxa de deformação) utilizando a ferramenta de análise de regressão não-linear no OriginPro 9.

$$\tau = \tau_0 + k\dot{\gamma}^n \quad (8)$$

Onde: τ_0 = Tensão inicial (Pa), k = índice de consistência (Pa.sⁿ), n = índice de comportamento de escoamento (adimensional)

Tabela 10 - Valores típicos dos parâmetros (K , n e τ_0) para fluido newtoniano, pseudoplástico, dilatante e plástico de Bingham como casos especiais de Hershel-Bulkley.

Fluido	K	n	τ_0
Herschel-Bulkley	>0	$0 < n < \infty$	>0
Newtoniano	>0 ($k=\mu$)	1	0
Pseudoplástico	>0	$0 < n < 1$	0
Dilatante	>0	$1 < n < \infty$	0
Plástico de Bingham	>0	1	>0

Fonte: (STEFFE, 1996)

4.2.12.2 Parâmetros de cor e opacidade

Os parâmetros de cor, luminosidade (L^*), croma a^* (a^*) e croma b^* (b^*) foram determinados de acordo com Gennadios et al. (1996). Amostras foram cortadas em quadrados (10 x 10 cm), sendo realizadas leituras em cinco pontos aleatórios da superfície dos filmes utilizando-se um colorímetro Miniscan XE (HunterLab), com iluminante D65 e abertura de 10°. A opacidade foi determinada pelo software do equipamento, sendo calculada a partir da razão entre a opacidade do filme sobreposto ao padrão preto (P_{preto}) ao branco (P_{branco}) (SOBRAL, 2000).

4.2.12.3 Propriedades mecânicas

A tensão na ruptura, a elongação e o módulo elástico dos filmes foram determinados utilizando um texturômetro TA XT2 (TA Instruments), de acordo com o método da ASTM D882–10 (2010). Os filmes (10 x 2,5 cm) foram fixados em probe específico, a uma distância inicial de separação de 100 mm. A velocidade de realização do teste foi 0,83 mm.s⁻¹. A tensão na ruptura e a elongação foram obtidas diretamente das curvas de tensão versus elongação.

4.2.12.4 pH de superfície

O pH de superfície dos FDOs foi determinado de acordo com Prabhu et al. (2011) com modificações. O tampão fosfato salino (pH 6,75) foi utilizado como solução simuladora de saliva (2,38 g Na_2HPO_4 , 0,19 g KH_2PO_4 e 8,00 g NaCl por litro de água destilada ajustado com ácido fosfórico até pH 6,75) de acordo com Wong; Yuen; Peh (1999). Amostra do filme (3 x 2 cm) foi colocada em um recipiente contendo 0,5 mL de solução tampão. Após 30 segundos, o eletrodo foi colocado em contato com a superfície do filme e o pH determinado após 1 minuto (tempo no qual não ocorre mais variação do pH) utilizando-se phmetro (WTW 3210, WTW Com., Weilheim, Alemanha).

4.2.12.5 Ângulo de contato

A determinação do ângulo de contato foi realizada utilizando-se um tensiômetro ótico (Attension, Theta Lite Optical Tensiometer). Uma gota de água ultrapura (5 μl) foi depositada na superfície dos filmes com o auxílio de uma micro seringa de precisão. A imagem da deposição de gota na superfície do filme foi registrada após 10 segundos como sugerido por Bala et al., (2013) e o ângulo de contato calculado através do software de análise Attension Theta (Versão 4.1.9.8).

4.2.12.6 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier

As interações entre os componentes dos filmes foram avaliadas utilizando-se a espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (espectrofotômetro Spectrum One, Perkin-Elmer, Waltham, MA, USA). Para cada amostra foram realizadas 16 varreduras na faixa espectral de 650 a 4000 cm^{-1} com resolução de 2 cm^{-1} .

4.2.12.7 Microscopia de força atômica

Microscopia de força atômica foi realizada utilizando-se um microscópio de força atômica Solver Next (modelo NT-MDT, Rússia), equipado com um software para análise de imagens (Image Analysis 3.2.5). As imagens foram tiradas em posições aleatórias utilizando-se taxas de

digitalização de 0,4 Hz. Utilizou-se a Ponteira NSG01, constante de mola de 5,1 N/m e frequência de ressonância de 150 KHz com resolução das imagens de 0,1 μm /pixel.

4.2.12.8 Perfil de liberação *in vitro*

A determinação do perfil de liberação *in vitro* dos filmes de desintegração oral foi conduzida de acordo com metodologia adaptada de Perumal et al. (2008). Filmes (~70 mg) foram imersos em 5 mL de solução tampão fosfato salino (pH 6,8) e a solução mantida a 37°C em incubadora (shaker, MA 420, Marconi, Piracicaba, SP, BR) sob agitação de 100 rpm por 60 minutos. Nos intervalos de tempo 0, 1, 3, 5, 10, 15, 30 e 60 minutos, foram retiradas alíquotas de 0,5 mL da solução em agitação para determinação da capacidade redutora total (SINGLETON; ORTHOFER; LAMUELA-RAVENTÓS, 1998). A cada retirada de amostra, um volume igual de solução tampão foi adicionado para manter o volume do teste constante.

4.2.12.9 Estabilidade

Para teste de estabilidade, os filmes foram embalados em papel alumínio e armazenados em câmara incubadora para BOD (MA 415, Marconi) por 28 dias sob condições controladas de 25°C e 50-60% de umidade (condição normal) e 40°C e 75% de umidade (condição acelerada) como proposto por Shimoda et al. (2009). Durante esse período, os filmes foram avaliados em relação a capacidade redutora total (SINGLETON; ORTHOFER; LAMUELA-RAVENTÓS, 1998) a cada 7 dias. Adicionalmente, foi realizado o teste de estabilidade do extrato do resíduo de acerola com intuito de avaliar a capacidade protetora do filme para os compostos ativos avaliados.

4.2.13 Análise estatística

Todas as análises realizadas neste trabalho foram realizadas ao menos em triplicata. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa computacional InfoStat. A diferença entre as médias foi determinada pelo teste de Duncan (intervalo de confiança de 95%).

5 Resultados e discussão

5.1 Secagem do resíduo de acerola

As curvas de secagem obtidas podem ser observadas na Figura 7. Nas curvas de secagem, pode-se verificar redução logarítmica da razão de umidade em função do tempo para todas as temperaturas estudadas, sendo este comportamento relatado para outros estudos de cinética de secagem (ARAYA-FARIAS; MAKHLOUF; RATTI, 2011; NOBREGA et al., 2015; KINGSLY et al., 2007) .

Figura 7 - Razão de umidade (RU) em função do tempo para as diferentes temperaturas de secagem (T).

Verificou-se que o aumento na temperatura provocou redução do tempo de secagem. Outros autores, também já observaram o efeito da temperatura em secagens. Kingsly et al. (2007) estudando a secagem de fatias de pêssgo em túnel observaram que o tempo de secagem aumentou de 210 para 240 para minutos quando utilizou-se a temperatura de 65 e

55°C, respectivamente. Nobrega et al. (2015) estudaram o efeito da temperatura e velocidade do ar na secagem de resíduo de acerola em secador convectivo de bandeja. Os autores verificaram que houve um efeito claro da temperatura no comportamento de secagem do resíduo de acerola, pois condições experimentais com mesma velocidade do ar e aumento na temperatura de secagem correspondeu a uma diminuição no tempo de secagem (NOBREGA et al., 2015).

De acordo com Zhu e Shen (2014) tempo mais curto de secagem são obtidos em temperaturas mais altas devido ao aumento da taxa de secagem; esse aumento é devido ao aumento do potencial de transferência de calor entre o ar e a amostras, o que favorece a evaporação da água.

5.2 Modelagem cinética de secagem

Os ajustes de regressão não linear de Lewis, Handerson & Pabis, Page, Logarítmico e Page modificado foram avaliados para os dados obtidos na secagem do resíduo nas temperaturas de 40°C, 50°C e 60°C e os parâmetros de cada modelo podem ser observados na Tabela 11. Também foram determinados os valores dos coeficiente de determinação (R^2), qui-quadrado reduzido (X^2), erro médio quadrático (RMSE) e eficiência de modelagem (EF) (Tabela 12), importantes para a escolha do modelo que melhor descreve a secagem do resíduo de acerola.

Tabela 11 - Parâmetros dos modelos matemáticos utilizados para ajuste das curvas de secagem do resíduo de acerola em diferentes temperaturas (T).

Modelo	Constante	T (°C)		
		40	50	60
Lewis	k	0,17413	0,2638	0,2946
Henderson & Pabis	k	0,17372	0,26381	0,31422
	a	0,99834	1,03569	1,0122
Page	k	0,13151	0,17212	0,27016
	n	1,16249	1,2506	1,17746
Logaritmo	k	0,13527	0,19934	0,2485
	a	1,12542	1,17052	1,11638
	b	-0,13123	-0,15469	-0,10895
Modified Page	k	0,17463	0,24486	0,32909
	n	1,16334	1,25145	1,17757

Tabela 12 - Parâmetros estatísticos utilizados para os resíduos de acerola submetidos a secagem em diferentes temperaturas (T).

T (°C)	Parâmetros estatísticos	Lewis	Henderson & Pabis	Page	Logaritmo	Modified Page
40	R ²	0,99594	0,99587	0,99877	0,99907	0,99877
	X ²	0,001165	0,001212	0,000209	0,000263	0,000208
	RMSE	0,033782	0,034116	0,014165	0,015735	0,0141155
	EF	0,986247	0,988148	0,997957	0,997479	0,997971
50	R ²	0,98849	0,99013	0,99835	0,99713	0,99835
	X ²	0,00147	0,001114	0,000225	0,000461	0,000225
	RMSE	0,037835	0,032488	0,014587	0,020599	0,014604
	EF	0,983912	0,990118	0,998008	0,996027	0,998003
60	R ²	0,99198	0,9945	0,99961	0,9973	0,99961
	X ²	0,002824	0,001871	0,000265	0,001349	0,000265
	RMSE	0,052334	0,041921	0,015774	0,035024	0,015767
	EF	0,969686	0,984254	0,99777	0,989009	0,997772

De acordo com os valores observados para o coeficiente de determinação, independente da temperatura de secagem, todos os modelos podem ser utilizados para representar a variação da relação de umidade em função do tempo pois $R^2 > 0,988$. Entretanto, ao se analisar os valores de X^2 (quadrado médio do desvios entre os valores experimental e calculado e foi usado para determinar a bondade do ajuste, quanto mais baixos melhor a bondade do ajuste) e de RMSE (desvio entre o previsto e experimental valores e é necessário chegar a zero) e de EF (eficiência do modelo com valor máximo igual a 1) (Ertekin e Yaldiz, 2004), verificou-se que para as temperatura de secagem de 50 e 60°C as curvas de secagem se ajustaram melhor ao modelo de Page e portanto melhor representam a secagem do resíduo industrial de acerola (Tabela 12). Para a temperatura de secagem de 40°C, o modelo logarítmico apresentou melhor R^2 , mas os valores de X^2 , RMSE e EF foram melhores para o modelo de Page (Tabela 12). Assim, pode-se considerar que, independente da temperatura de secagem o modelo de Page, pode ser utilizado para representar as curvas de secagem.

Considerando o modelo de Page, pode-se fazer considerações importantes em relação ao efeito da temperatura na secagem do resíduo de acerola. De acordo com Araya-Farias; Makhoulouf; Ratti (2011), a constante de taxa (k) no modelo de Page envolve o coeficiente de difusão de umidade, o qual é dependente da temperatura. Desta forma, verificou-se que com o aumento da

temperatura de secagem do resíduo de acerola houve o aumento da constante k do parâmetro de Page, e consequentemente do aumento da difusão (Tabela 11).

Resultados similares foram reportados por outros autores. Doymaz (2007) investigaram a secagem de fatias de abóbora em um secador de ar quente em escala laboratorial nas temperaturas de 50, 55 e 60°C com velocidade de ar de 1,0 m/s e o modelo logarítmico descreveu satisfatoriamente o processo ($R^2 = 0,9978-0,995$), no entanto o modelo de Page também apresentou bons resultados ($R^2 = 0,9902-0,9949$).

Zhu e Shen (2014) estudaram as influências da temperatura de secagem, velocidade do ar e espessura da fatia de pêssgo no processo de secagem em um secador convectivo de laboratório. Os dados experimentais foram ajustados a diversos modelos e o modelo Page apresentou melhor adequação aos dados experimentais de secagem para temperatura de secagem.

Goula; Thymiatis and Kaderides (2016) estudando a secagem do bagaço de uva a 60°C, observaram os seguintes ajustes para os modelos avaliados: Lewis ($MR = \exp(-0.003692 t)$, $R^2 = 0,993$), Page ($MR = \exp(-0.001336 t^{1.193}$, $R^2 = 0,997$); Modified Page ($MR = \exp[-(0.00390 t)^{1.193}]$, $R^2 = 0,997$), Handerson & Pabis ($MR = 1.0334 \exp(-0.00390t)$, $R^2 = 0,991$) e Logarítmico ($MR = 1.7589 \exp(-0.00172 t) - 0.756$, $R^2 = 0,999$).

5.3 Efeito da temperatura nos parâmetros de cor do resíduo de acerola em função do tempo de secagem.

A secagem é realizada visando a prolongação da vida de prateleira de muitos alimentos. Entretanto, em função de inúmeras reações que ocorrem durante a secagem, muitas características podem ser afetadas. Dentre estas características, a cor é, normalmente, uma das mais afetadas, podendo ainda estar associadas a degradação de compostos. Verificou-se, que independente da temperatura de secagem, foram observadas reduções de L^* , a^* e b^* (Figura 8), que está relacionada com o escurecimento da amostra. O parâmetro L^* ao final da secagem foi de $40,56 \pm 4,67$; $41,57 \pm 4,92$ e $40,99 \pm 5,34$ para 40, 50 e 60°C, mostrando que independente da temperatura, foram alcançados valores equivalente de luminosidade no final do processo. O parâmetro a^* alcançou valores mais elevados para 40°C ($11,3 \pm 1,4$) em comparação aos valores

de 50 e 60°C ($9,2 \pm 1,6$ e $6,76 \pm 1,19$). Comportamento similar foi obtido para o parâmetro b^* , que ao final da secagem alcançaram valores de $12,3 \pm 2,9$; $10,1 \pm 2,2$ e $6,7 \pm 1,9$ para 40, 50 e 60°C.

Fujita et al (2013) também observaram valores de L^* similares para amostra de polpa de camu-camu submetidos a secagem do leito de jorro em diferentes temperaturas. Os valores obtidos pelos autores foram de $40,84 \pm 1,62$; $46,40 \pm 0,42$; $37,80 \pm 0,18$ e $36,60 \pm 0,35$ para 60, 80, 95 e 110°C.

De acordo com Shen; Wu e Wu, (2012), os possíveis mecanismos de escurecimento não enzimáticos incluem caramelização, reação de Maillard, oxidação do ácido ascórbico e a condensação oxidativa de compostos tânicos, das quais a oxidação do ácido ascórbico e condensação de compostos tânicos são mais comuns.

Figura 8 - Efeito da temperatura (T) durante a secagem do resíduo de acerola nos parâmetros de cor: luminosidade (L^*), chroma a^* (a^*) e chroma b^* (b^*).

5.4 Efeito da temperatura na atividade antioxidante do resíduo de acerola em função do tempo de secagem

A capacidade redutora total e a capacidade de absorção radical de oxigênio (ORAC) em função do tempo de secagem nas temperaturas de 40, 50 e 60°C podem ser observadas nas Figura 9 e 10. Em relação a capacidade redutora total, de um modo geral, foram observadas variações significativas em função do tempo de secagem. Entretanto, não foi possível estabelecer uma correlação. Estes valores representaram uma ligeira perda de 11,9% para 60°C, redução de 31,5% para 50°C e aumento significativo de 26,3% para 40°C em relação aos valores iniciais. Para o ORAC, as temperaturas de 40 e 60°C provocaram aumento de 43 e 13% na atividade antioxidante e para a temperatura de 50°C notou-se um queda de 22%.

Nobrega et al. (2015) verificaram redução da atividade antioxidante (determinada pelo método de DPPH•) do resíduo de acerola submetido a secagem por convecção em diferentes condições secagem (60°C e 4 m/s; 80°C e 4 m/s; 60°C e 6 m/s; 80°C e 6 m/s; 70°C e 5 m/s). O resíduo fresco demonstrou atividade antioxidante de $113,7 \pm 0,4 \mu\text{mol Trolox/g}$ de amostra seca enquanto os resíduos secos demonstraram atividade antioxidante na faixa de $21,7 \pm 0,4$ – $24,1 \pm 0,8$ DPPH μmol equivalente em Trolox/g de amostra seca.

Fujita et al. (2013) determinaram a atividade antioxidante em polpa de camu-camu fresca e submetidas a secagem em leito de jorro com e sem adição de maltodextrina para avaliar o impacto do processo e os autores observaram que a secagem resultou em decréscimos independentes da temperatura para capacidade redutora de Folin – Ciocalteu (46–67%), DPPH (61–71%) e FRAP (22% a 46%).

Além dos resíduos industriais, a capacidade antioxidante de frutas durante a secagem também já foi estuda por outros autores em condições similares a deste estudo. Rodriguez et al. (2014) estudaram a capacidade antioxidante de *murta berries* desidratadas em secador convectivo nas temperaturas de 40, 50, 60, 70 e 80°C. A capacidade antioxidante máxima, realizada por ORAC e DPPH, foi observada a 80°C que coincidiu com o maior conteúdo de fenólicos totais e flavonoides e o valor mais baixo foi observado a 40°C, possivelmente devido a secagem mais longa. Os autores observaram que a geração e acúmulo de compostos com um

grau variável de atividade antioxidante durante a desidratação pode desenvolver efeitos antagônicos ou sinérgicos com eles mesmos ou com os outros constituintes de amostras (Rodriguez et al., 2014).

Figura 9 - Variação da capacidade redutora total em função do tempo de secagem em diferentes temperaturas de 40 (a), 50 (b) e 60°C (c) expressos em mg de equivalente de ácido gálico (EAG)/grama de resíduo seco de acerola. Letras diferentes indicam diferenças significativas, ($p < 0,05$) segundo teste de Duncan.

(a)

(b)

(c)

Figura 10 - Variação da atividade antioxidante determinada pela capacidade de absorção de radicais de oxigênio (ORAC) em função do tempo de secagem em diferentes temperaturas: (a) T = 40, 50 e 60°C expressa em μmol de Trolox/grama de resíduo de acerola seco. Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) segundo teste de Duncan.

(a)

(b)

(c)

5.5 Efeito da temperatura na concentração de compostos ativos do resíduo de acerola em função do tempo de secagem

Além das metodologias de atividade antioxidante utilizadas também foram determinados as concentrações de flavonoides, proantocianidinas totais e vitamina C. A concentração de proantocianidinas (Figura 11), de um modo geral, não apresentou grandes variações em função do tempo de secagem, possivelmente devido a estabilidade térmica dessa classe de compostos antioxidantes. Chamorro; Gon; Hervert-Herna (2012) também observaram a estabilidade térmica desses compostos. Os autores investigaram o efeito do tratamento térmico sobre o conteúdo polifenólico em bagaço de uva e extrato de semente de uva (extração aquosa e secagem em *spray dryer*) tratados termicamente em um forno e autoclave (100°C por 15, 30 e 60 min) e verificaram que o tratamento não afetou o conteúdo de procianidina.

Fujita et al. (2013) determinaram o conteúdo de ácido ascórbico, compostos fenólicos e proantocianidinas em polpas de camu-camu frescas e submetidas a secagem em leito de jorro com e sem adição de maltodextrina e verificaram que a secagem da polpa levou a perdas significativas de proantocianidinas de 15,5-18,4%, no entanto essa classe de compostos foi a menos afetada pela secagem (ácido ascórbico > compostos fenólicos > proantocianidinas).

Em relação a variação da concentração de flavonoides em função do tempo de secagem e da temperatura de secagem (Figura 12), verificou-se variações dos compostos de maneira similar ao observado na atividade antioxidante não sendo possível estabelecer uma correlação.

Em relação a concentração de vitamina C (Figura 13), para resíduos submetidos a secagem a 60°C não foi possível quantificar esse composto, provavelmente, devido sua termo sensibilidade. López et al. (2010) estudando a secagem de blueberries em secador convectivo em 50, 60, 70, 80 e 90°C, observaram que a secagem nas temperaturas de 50 a 90°C provocou degradação do ácido ascórbico, com perda máxima de 92% desta vitamina a 80°C.

Na temperatura de 50°C, inicialmente a amostra apresentou 0,84 de vitamina C mg/g, dos quais 0,69 mg/g era ácido dehidroascórbico. Para 40°C, inicialmente 1,84 mg/g de vitamina C, dos quais 1,59 mg/g era ácido dehidroascórbico, portanto antes da secagem já eram observados ácido ascórbico oxidado em torno de 80% do total devido ao processo de

manipulação e transporte e despulpamento do fruto. Para a temperatura de secagem de 50°C a concentração de ácido ascórbico apresentou redução de 54% do total inicial (resíduo *in natura*) e a concentração total de vitamina C (ácido ascórbico e ácido dehidroascórbico) reduziu 35% em relação a concentração inicial (resíduo *in natura*), o que pode indicar que boa parte do ácido ascórbico degradado nessa temperatura estava na forma de ácido dehidroascórbico. Na temperatura de 40°C, no final da secagem observou-se um aumento das concentrações de ácido ascórbico e do total de vitamina C, esse aumento pode estar relacionado com a eficiência de extração desse composto da amostra nessa etapa da secagem.

López et al. (2010), estudando a secagem de blueberries em secador convectivo em 50, 60, 70, 80 e 90°C, quantificaram a concentração de fenólicos total inicial ($1058,28 \pm 16,51$ mg de ácido gálico/100g de blueberries secos) e observaram que o aumento na temperatura de secagem alterou conteúdo de fenólicos em relação a amostra fresca. Segundo os autores, o longo tempo de secagem associado a baixas temperaturas do processo (por exemplo, 50, 60 e 70°C) contribuem para diminuir o efeito protetor contra o dano oxidativo células. Os autores ainda observaram um aumento na concentração de polifenóis em temperaturas elevadas de secagem (90°C) provavelmente devido à geração de diferentes compostos antioxidantes com grau variável de atividade antioxidante.

Figura 11 - Variação da concentração de proantocianidinas totais em função do tempo de secagem em diferentes temperaturas: (a) 40, (b) 50 e (c) 60°C. Resultados expressos em mg equivalente tanino quebracho (ETQ)/grama de resíduo seco de acerola. Letras diferentes indicam diferença estatística significativa de ($p < 0,05$) pelo teste de Duncan.

(a)

(b)

(c)

Figura 12 - Variação da concentração de flavonóides em função do tempo de secagem em diferentes temperaturas: (a) 40, (b) 50 e (c) 60°C. Resultados expressos em μg equivalente de quercitina/grama de resíduo seco de acerola durante secagem a 40, 50 e 50°C. Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) segundo teste de Duncan.

(a)

(b)

(c)

Figura 13 - Variação da concentração de total de vitamina C (ácido ascórbico-AA + ácido dehidroascórbico-DHAA) em função do tempo de secagem para as temperaturas (T) de durante secagem a 40 (a) e 50°C (b).

(a)

(b)

5.6 Caracterização do resíduo de acerola desidratado (RAD)

A partir dos resultados discutidos anteriormente, fixou-se a secagem na temperatura de 40°C, pois nesta condição houve maior conservação da vitamina C. Na Figura 14 pode-se observar o resíduo após a secagem (Figura 14a) e triturado com padronização da granulometria para obtenção do coproduto resíduo de acerola desidratado (RAD) (Figura 14b).

Figura 14 - Resíduo de acerola submetido a secagem na temperatura de 40°C em estufa de circulação forçada: (a) ao final da secagem e (b) submetido a moagem.

Verificou-se em relação a composição química, que a RAD apresentou elevada concentração de fibra (Tabela 13) e reduzida concentração de proteínas e lipídeos, como esperado por se tratar de um resíduo de fruta. Martínez et al. (2012) desenvolveram um trabalho similar com resíduos industriais de algumas frutas (manga, maracujá, abacaxi e goiaba) submetidos ao secador de túnel (60°C, 12 horas) e moagem para formação do produto final que foi nomeado pelos autores como concentrado de fibra. Na composição química dos produtos apenas a manga obteve concentração proteico (~8%) e lipídico (~5,9%) superior ao resíduo de acerola obtido nesse estudo.

Tabela 13 - Caracterização do resíduo de acerola desidratado a 40°C.

Análises	Valores
Proteína bruta (%)	6,58 ± 0,01
Fibra bruta (%)	34,97 ± 0,13
Extrato etéreo (%)	2,26 ± 0,16
Carboidratos** (%)	53,83 ± 0,01
Matéria Mineral (%)	2,37 ± 0,03
Atividade de água	0,62 ± 0,01
pH	4,06 ± 0,04
Capacidade de retenção de água (g/g*)	7,33 ± 0,06

*g água / g de massa seca, ** determinado por diferença

O RAD também apresentou boa capacidade de retenção de água (~7g/g). A capacidade de retenção de água mede a água retida pela matriz insolúvel (ROBERTSON et al., 2000). Esta é uma propriedade importante da fibra alimentar, tanto do ponto de vista fisiológico como tecnológico, pois mostra a capacidade de um material úmido reter água quando submetido a uma força de gravidade centrífuga externa ou compressão (MARTÍNEZ et al., 2012). O RAD apresentou valores capacidade de retenção de água superiores aos observados para concentrado de fibra de manga (6,4 ± 0,10 g/g), mas inferior aos de maracujá (13,5 ± 0,15 g/g), abacaxi (14,6 ± 0,25 g/g) e goiaba (10,2 ± 0,26 g/g) determinados por Martínez et al. (2012).

O RAD, devido suas propriedades, pode ser utilizado para diversas funções como elaboração de produtos de panificação. Ferreira et al. (2015) desenvolveram produtos alimentícios baseados no resíduo sólido gerado a partir da fabricação de uma bebida isotônica produzida com base na exploração integral de diversas frutas e vegetais (laranja, maracujá, melancia, alface, abobrinha, cenoura, espinafre, hortelã, taro, pepino e rúcula). Esses resíduos foram processados pelos autores em farinha de resíduos de frutas e vegetais e incorporadas em diferentes níveis (20 a 35%) em biscoitos e barras de cereais. Os produtos desenvolvidos apresentaram alta concentração de fibra, não prejudicou a aceitação do consumidor (atributos sensoriais foram em torno de 6) e demonstrou exames microbiológicos dentro dos limites aceitáveis de acordo com a regulamentação internacional.

5.7 Microestrutura do resíduo de acerola

Analisando-se as micrografias (Figura 15) do resíduo de acerola, não foram notados rupturas na parede celular do material seco (Figura 15b, c, d) comparado ao *in natura* (Figura 15a). Provavelmente, a faixa de temperatura utilizada (40-60°C) não foi suficiente para causar alterações no material que pudessem facilitar o processo de extração do resíduo seco em relação ao fresco.

A microestrutura dos materiais são variáveis importantes e podem prever algumas propriedades macroscópicas. Drosou et al. (2015) estudando a desidratação de bagaço de uva em secador experimental relataram que extratos aquosos produzidos a partir do resíduo seco demonstraram maior rendimento em relação aos extratos produzidos utilizando-se o resíduo úmido. Provavelmente, a secagem causa ruptura e destruição de paredes celulares e consequentemente grandes cavidades e espaços intercelulares são formados permitindo que as substâncias celulares sejam facilmente extraídas (AGUILERA e STANLEY, 1999).

Figura 15 - Micrografia eletrônica de varredura do resíduo de acerola in natura (a) e submetido a secagem na temperatura de 40°C (b), 50°C (c) e 60°C (d) moído utilizado para extração.

5.8 Testes preliminares para formulação dos filmes por tape casting

A formulação e condições experimentais para produção dos filmes de desintegração oral obtidos utilizando-se a técnica de espalhamento (*tape casting*) foi definida através de testes preliminares realizados em diversas etapas, que estão descritas nos itens a seguir. Após a definição das concentrações ideais das macromoléculas utilizadas para a produção dos filmes, as soluções filmogênicas também foram caracterizadas reologicamente.

5.8.1 Velocidade de espalhamento

Inicialmente, soluções filmogênicas de amido, CMC e HPMC foram espalhados no espalhador Zehntner ZAA 2300 (Figura 6) com auxílio do aplicador universal (ZUA 2000) em placa de vidro (2mm) a 60°C em velocidade de 25 mm/s. No entanto essa velocidade causou o

aparecimento de bolhas nas soluções filmogênicas de HPMC e CMC e, portanto, a velocidade foi reduzida para 10 mm/s.

5.8.2 Concentração de macromolécula

As soluções filmogênicas de amido, CMC e HPMC foram testadas em diferentes concentrações (2,5, 5, 7,5 e 10 g de polímero/100g de solução). Para a CMC, a solução de 2,5% não apresentou viscosidade suficiente para se manter aderida na placa até a completa secagem do filme (escorreu levemente nas laterais). Já a concentração de 5% ficou extremamente viscosa que não foi possível espalhar (Figura 16a, b). Então, avaliou-se as concentrações intermediárias (2,5 - 5%) e optou-se por utilizar concentração de CMC de 4%.

Para o HPMC, foi possível obter as quatro soluções propostas, sendo que a de 10% foi a mais viscosa e a selecionada para produção dos filmes pois devido a maior concentração de polímero, estes apresentaram menor tempo de secagem e filmes mais homogêneos. Apesar das soluções serem translúcidas (Figura 16c), durante a secagem, por condução de calor, através de manta aquecedora do próprio equipamento (60°C) os filmes ficaram brancos e opacos (Figura 16d).

Para o amido, a solução de 2,5% não demonstrou viscosidade suficiente para o espalhador e na concentração de 10% não foi possível dissolver todo o amido devido a elevada concentração polimérica. Nas concentrações de 5 e 7,5% foi possível obter soluções, entretanto, a solução de 5% foi selecionada, pois na concentração de 7,5% verificou-se a presença de pequenos grumos característicos da não dissolução total do amido. Adicionalmente, para a concentração de 5%, verificou-se aparecimento de “rachaduras” (Figura 16f) durante a secagem apesar de inicialmente estarem homogêneas (Figura 16e) e, portanto, foi necessário alterar a concentração de plastificante.

Figura 16 - Produção dos filmes com diferentes concentrações de macromoléculas: (a) Solução filmogênica de CMC 5% sendo dispersada; (b) Solução filmogênica de CMC 5% após espalhamento; (c) Filmes de HPMC 10% após espalhamento; (d) Filmes de HPMC 10% durante a secagem em placa de vidro a 60°C; (e) Solução filmogênica de amido 5% após espalhamento; (f) Solução filmogênica de amido 5% durante a secagem em placa de vidro a 60°C.

(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

(f)

5.8.3 Concentração de sorbitol

Para contornar o problema da rachadura dos filmes de amido, aumentou-se a concentração do plastificante (sorbitol) de 20 para 40g /100g de polímero. Assim, eliminou-se a rachadura nos filmes de amido e para o CMC e o HPMC as soluções demonstraram melhor fluidez e espalhabilidade, além da formação de filmes mais homogêneos.

5.8.4 Material da placa

Inicialmente, utilizou-se o vidro (2mm) como suporte para o espalhamento pois apresenta rigidez e não sofre deformações em altas temperaturas (60°C), entretanto, após a secagem a retirada do filme do suporte foi inviável em função da elevada adesão dos mesmos na superfície. Portanto, foi testado a realização da secagem em placas de teflon 5 mm (Megaflon, São Paulo). Apesar da elevada espessura, a placa de teflon envergou durante a secagem do filme. Placa de acrílico (3mm) também foram testadas. Esse material permitiu o fácil destacamento dos filmes, no entanto também envergaram durante a secagem. Portanto, optou-se por alterar a temperatura.

5.8.5 Temperatura de secagem

Inicialmente, utilizou-se a temperatura de 60°C para secagem, por condução de calor, utilizando-se manta aquecedora do próprio equipamento com intuito de reduzir o tempo de secagem dos filmes. Entretanto, todos os materiais testados como suporte (acrílico e teflon) apresentaram deformação durante a secagem na temperatura de 60°C. Portanto, temperaturas inferiores (50, 40 e 30°C) foram avaliadas e selecionou-se a temperatura de 30°C por ser compatível com o uso de acrílico como material de base. A secagem em 30°C na manta aquecedora do próprio equipamento demonstrou tempo de secagem demasiadamente longo, portanto optou-se pela secagem em estufa de convecção forçada a 40°C para otimizar o processo de secagem.

5.8.6 Adição de extrato

Os extratos foram adicionados às soluções filmogênicas na razão de 30g/100g de solução filmogênica. A adição de extrato foi realizada à temperatura ambiente sob agitação mecânica pós a solubilização do polímero em água. No entanto, a adição de extrato provocou a formação de muitas bolhas nos filmes de HPMC e CMC. Portanto, para evitar o aparecimento de bolhas, reduziu-se a concentração da solução filmogênica de HPMC e de CMC para 7,5 e 3%.

5.8.7 Espessura dos filmes

Testes foram realizados para definir a espessura ideal selecionada no aplicador universal (ZUA 2000) da camada de solução filmogênica espalhada para que os filmes apresentassem $0,070 \pm 0,005$ mm de espessura ao final da secagem. Para os filmes de HPMC, amido e CMC as espessuras da camada foram de 1000, 1500 e 3000 μm para os controle e 900, 1150 e 3000 μm para os filmes com extrato.

5.9 Reologia das soluções filmogênicas

As curvas de viscosidade aparente em função da taxa de deformação podem ser observadas na Figura 17. Para todas as soluções filmogênicas, a viscosidade aparente decresceu com a taxa de deformação, comportamento esperado de fluidos pseudoplásticos. Todas as soluções demonstraram redução da viscosidade aparente em baixas taxas de deformação sucedido de uma redução suave em taxas de cisalhamento intermediárias a altas. Fixando-se uma taxa de cisalhamento de 10 s^{-1} , para efeito de comparação, observa-se que a solução filmogênica à base de CMC com adição de extrato apresentou viscosidade superior (3,9 Pa.s) à sua solução controle (2,4 Pa.s), sugerindo que a adição do extrato alcoólico na solução provocou alterações na interação molecular capaz de aumentar consideravelmente sua viscosidade. Para solução filmogênica à base de amido, a solução controle apresentou viscosidade superior (0,97 Pa.s) à solução com adição de extrato (0,14 Pa.s) em taxa de cisalhamento fixa (10 s^{-1}), sugerindo que o extrato provocou quebra da estrutura do gel. Para soluções filmogênicas à base de HPMC, a adição de extrato, não provocou variações na viscosidade aparente em 10 s^{-1} , (1, 1 e 1,3 Pa.s, para as soluções controle e com extrato, respectivamente).

Na Figura 18 pode-se observar as curvas de fluxo obtidas. Após o ajuste do modelo matemático aos dados experimentais foi possível obter os parâmetros reológicos (Tabela 14). Verificou-se que as constantes dos modelos avaliados apresentaram bom ajuste aos dados experimentais, pois para todos os modelos analisados o coeficiente de determinação foi superior a 0,99. Todas as amostras foram representadas pelo modelo Lei da potência ($\tau = K\dot{\gamma}^n$), exceto para solução à base de amido com extrato, pois para esta solução o modelo HB apresentou melhor ajuste (lei da potência com tensão de cisalhamento inicial: $\tau = \tau_0 + K\dot{\gamma}^n$). Para as soluções filmogênicas ajustadas pelos modelos lei da potência, todas demonstraram comportamento pseudoplásticos ($n < 1$).

Figura 17 - Curvas de viscosidade aparente das soluções filmogênicas: (a) HPMC e HPMC + Extrato; (b) CMC e CMC + extrato; (c) Amido pré-gelatinizado e Amido pré-gelatinizado + extrato.

(a)

(b)

(c)

Figura 18 - Curva de fluxo das soluções filmogênicas: (a) hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem adição de extrato; (b) HPMC + extrato hidroalcoólico do resíduo industrial de acerola; (c) carboximetilcelulose (CMC) sem a adição de extrato; (d) CMC + extrato hidroalcoólico do resíduo industrial de acerola; (e) amido pré-gelatinizado (Amido) sem adição de extrato; (f) Amido + extrato do resíduo industrial de acerola.

(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

(f)

Tabela 14 - Tensão inicial (T_0), índice de consistência (k), índice de comportamento de (n) e coeficientes de determinação (R^2) para soluções filmogênicas à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).

Concentração de extrato (g ERA/100g)	Macromolécula	T_0 (Pa)	K (m.Pa.s ⁿ)	n	R^2
0	HPMC	0	1,28794	0,9499	0,99946
	CMC	0	5,265	0,66508	0,9982
	Amido	0	3,48656	0,46041	0,99929
30	HPMC	0	1,52164	0,95442	0,9994
	CMC	0	9,70554	0,60276	0,99748
	Amido	0,3895	0,31197	0,54048	0,99892

5.10 Caracterização dos filmes de desintegração oral

5.10.1 Aspecto visual

Na Figura 19 pode ser observado as soluções filmogênicas de cada macromolécula sem e com extrato hidroalcoólico do resíduo industrial da acerola. Apesar de todos apresentaram a mesma concentração adicionada de extrato de resíduo (30g de extrato/100g de solução total), visualmente a solução de CMC (Figura 19d) apresentou coloração mais escura que a da HPMC (Figura 19f). Já a solução filmogênica de amido se mostrou mais opaca que as demais.

Figura 19 - Soluções filmogênicas: (a) amido sem incorporação de extrato (b) amido + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (c) carboximetilcelulose (CMC) sem incorporação de extrato; (d) CMC + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (e) hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem incorporação de extrato (f) HPMC + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.

Na Figura 20 pode-se observar os filmes de desintegração oral controle (sem adição de extrato) à base de HPMC, CMC e amido e com adição de extrato alcoólico do resíduo industrial da acerola. Os filmes apresentaram superfícies homogêneas, livres de bolhas e imperfeições. Em relação a cor observada visualmente, verificou-se que os filmes de desintegração oral com extrato apresentaram coloração amarelo alaranjado, sendo esta mais intensa nos filmes à base de CMC. Outro aspecto visual analisado foi a opacidade, verificou-se que os filmes à base de amido, tanto controle como com extrato apresentaram aspecto visual opaco, ao contrário dos filmes à base de CMC e HPMC que se mostraram translúcidos.

Figura 20 - Exemplos de filmes de desintegração oral à base de: (a) hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem incorporação de extrato (d) HPMC + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (b) carboximetilcelulose (CMC) sem incorporação de extrato; (e) CMC + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (c) amido sem incorporação de extrato (f) amido + extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.

5.10.2 Cor e Opacidade

Os parâmetros de cor (L^* , a^* e b^*) para os filmes sem e com a adição de extrato podem ser observados na Tabela 15. Foram observados valores elevados de luminosidade, L^* , para todas as formulações, apesar de algumas diferenças estatísticas significativas. Em relação ao parâmetro a^* (verde - ao vermelho +), os filmes controle apresentaram valores significativamente inferiores para os filmes à base de CMC e HPMC com adição de extrato, mas para amido não foram observadas diferenças significativas. Em relação a b^* que define cores do amarelo (+) ao azul (-) os valores foram significativamente maiores para os filmes com extrato (4,58 – 14,21) comparado aos filmes controle (1,60 – 2,15) devido a coloração amarelada dos filmes com princípio ativo.

Tabela 15 - Luminosidade (L^*), cromas a^* (a^*), croma b^* (b^*) dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).

Concentração de extrato (g ERA/100g)	Macromolécula	L^*	a^*	b^*
0	HPMC	90,85 ± 0,25 ^{Aa}	-1,02 ± 0,03 ^{Bab}	1,60 ± 0,01 ^{Bb}
	CMC	90,35 ± 0,15 ^{Aa}	-1,05 ± 0,03 ^{Bb}	2,15 ± 0,02 ^{Ba}
	Amido	90,55±0,31 ^{Aa}	-0,97 ± 0,03 ^{Aa}	1,65 ±0,05 ^{Bb}
30	HPMC	90,15 ± 0,09 ^{Aa}	-1,23 ± 0,04 ^{Ab}	4,58 ± 0,13 ^{Ac}
	CMC	85,95 ± 0,78 ^{Bc}	-0,99 ± 0,02 ^{Aa}	14,21 ± 0,60 ^{Aa}
	Amido	87,66 ± 0,52 ^{Bb}	-0,91 ±0,09 ^{Aa}	11,31 ±0,27 ^{Ab}

Letras minúsculas diferentes, na mesma coluna indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre as diferentes macromoléculas estudadas; letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre filmes controle e filmes adicionados de extrato.

Em relação a opacidade (Tabela 16) os filmes de amido se mostraram mais opacos que os demais, em até 10 vezes. A opacidade dos filmes de amido por estar correlacionada com zonas cristalinas, quanto maior a zona cristalina, maior a transparência do filme (BERTUZZI; ARMADA; GOTTIFREDI, 2007). A opacidade dos filmes de amido também aumentou com a incorporação do extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.

Garcia et al. (2018) obtiveram valores médios de $74,6 \pm 0,8$, $6,5 \pm 0,5$, $54,1 \pm 2,8$ e $2,2 \pm 0,1$ para luminosidade, croma a^* , croma b^* e opacidade, respectivamente, para filmes de

desintegração oral de amido contendo pó de acerola (obtido pela secagem da polpa do fruto por *spray drying*). Tedesco; Monaco-Lourenco; Carvalho (2017) obtiveram valores de luminosidade, a^* e b^* de $82,80 \pm 0,21$; $3,66 \pm 0,16$ e $18,19 \pm 0,38$, respectivamente para filmes de desintegração oral de HPMC com incorporação de extrato hidroalcoólico de película de amendoim (30%).

Tabela 16 - Opacidade dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).

Concentração de extrato (g ERA/100g)	Macromolécula	Opacidade
0	HPMC	$0,50 \pm 0,02^{Ab}$
	CMC	$0,22 \pm 0,05^{Bc}$
	Amido	$2,11 \pm 0,14^{Ba}$
30	HPMC	$0,38 \pm 0,02^{Bb}$
	CMC	$0,34 \pm 0,04^{Ab}$
	Amido	$3,19 \pm 0,06^{Aa}$

Letras minúsculas diferentes, na mesma coluna indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre as diferentes macromoléculas estudadas; letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre filmes controle e filmes adicionados de extrato.

5.10.3 Propriedades Mecânicas

Na Tabela 17 pode-se observar os resultados de tensão na ruptura e alongação dos filmes de desintegração oral à base de HPMC, CMC e amido. Os filmes de HPMC apresentaram tensão na ruptura superior à observada para os filmes à base de CMC e amido. A adição de extrato provocou redução dessa propriedade. Em relação a alongação dos filmes, comparando as macromoléculas, verificou-se comportamento oposto ao observado para a tensão na ruptura. Para os filmes controle, a alongação foi significativamente superior para os filmes à base de amido em relação aos filmes à base de CMC e HPMC. A adição de extrato provocou redução da alongação nos filmes HPMC e CMC, enquanto o amido, curiosamente, aumentou sua alongação significativamente (150%). Garcia (2016) também observou aumento significativo da alongação de filmes de amido com incorporação de adição de extrato de polpa de acerola (seco por *spray dryer*), a alongação aumentou de $3,6 \pm 1,5\%$ (controle) para $71,3 \pm 1,7\%$. Segundo o autor, esse comportamento pode ser explicado pela ligação da matriz com compostos presentes no extrato seco (açúcares e ácido ascórbico) que podem ter atuado como efeito plastificante.

Tabela 17 - Tensão na ruptura (TR) e alongação (E) dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).

Concentração de extrato (g ERA/100g)	Macromolécula	Tensão na Ruptura (MPa)	Elongação (%)
0	HPMC	27,3 ± 2,9 ^{Aa}	20,0 ± 4,4 ^{Ab}
	CMC	18,2 ± 3,8 ^{Ab}	22,3 ± 5,3 ^{Ab}
	Amido	6,0 ± 1,4 ^{Ac}	31,9 ± 5,7 ^{Ba}
30	HPMC	26,7 ± 2,3 ^{Aa}	16,8 ± 3,7 ^{Bb}
	CMC	13,5 ± 2,4 ^{Bb}	12,0 ± 3,0 ^{Bc}
	Amido	2,1 ± 0,4 ^{Bc}	78,9 ± 11,3 ^{Aa}

Letras minúsculas diferentes, na mesma coluna indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre as diferentes macromoléculas estudadas; letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre filmes controle e filmes adicionados de extrato.

Heinemann et al. (2017) estudaram as propriedades mecânicas de filmes de desintegração oral à base de e amido (2%) e CMC (1%) produzidos por *casting* e observaram valores de tensão e alongação iguais a $22,47 \pm 5,93$ MPa, $5,40 \pm 1,43\%$ para os filmes à base de amido e $34,61 \pm 9,35$ MPa, $5,78 \pm 2,91\%$ para os filmes à base de CMC. Tedesco; Monaco-Lourenco; Carvalho (2017) obtiveram valores de tensão da ruptura e alongação de $23,24 \pm 2,56$ MPa e $3,82 \pm 0,43\%$ para filmes de HPMC com extrato hidroalcoólico de película de amendoim.

5.10.4 Ângulo de contato

Na Tabela 18 pode-se observar os resultados de ângulo de contato para filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) controle e com extrato do resíduo industrial de acerola.

Tabela 18 - Ângulo de contato dos filmes de desintegração oral de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).

Concentração de extrato (g ERA/100g)	Macromolécula	Ângulo de contato (°)
0	HPMC	42,42 ± 3,65 ^{Ba}
	CMC	41,48 ± 3,65 ^{Ba}
	Amido	43,28 ± 3,75 ^{Ba}
30	HPMC	55,02 ± 4,87 ^{Ab}
	CMC	68,29 ± 6,05 ^{Aa}
	Amido	73,31 ± 5,52 ^{Aa}

Letras minúsculas diferentes, na mesma coluna indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre as diferentes macromoléculas estudadas; letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre filmes controle e filmes adicionados de extrato.

Para os filmes de desintegração oral sem incorporação de extrato foram obtido valores mais baixos de ângulo de contato indicando uma maior hidrofilicidade do material, no entanto não foram observadas diferenças significativa para as diferentes macromoléculas (Tabela 18). A adição de extrato provocou aumento significativo do ângulo de contato para todos polímeros, indicando aumento da hidrofobicidade superficial. Jaramillo et al. (2015) verificaram para filmes comestíveis de amido que o ângulo de contato aumentou quando o extrato de erva-mate aquoso foi incorporado. Os filmes controle apresentaram ângulo de contato de $55 \pm 5^\circ$ e os filmes contendo o extrato de erva-mate na concentração de 5 e 20 % apresentaram ângulo de contato de $75 \pm 5^\circ$ e $66 \pm 4^\circ$, respectivamente. Segundo os autores, outro efeito possível do aumento do ângulo de contato nos biopolímeros contendo o extrato pode estar relacionado a maior rugosidade observada na superfície destes materiais.

Jaramillo et al. (2016) também observaram uma ligeira diminuição na absorção de água de filmes comestíveis de amido com 5% de extrato de erva mate; os autores atribuíram a natureza mais hidrofóbica deste material às fortes interações de ligação de hidrogênio entre o grupos hidroxila do amido e os compostos polares do extrato de erva-mate, teoria confirmada por outras análises de caracterização realizada no mesmo trabalho (análise TGA, DSC e ATR / FTIR). Garcia (2016) estudando filmes de desintegração oral à base de amido com extrato de polpa de acerola (seco por *spray dryer*) notaram que a adição do extrato provocou aumento do ângulo de contato de $80,7 \pm 3,7^\circ$ (controle) para $89,1 \pm 8,6^\circ$.

5.10.5 pH de superfície

Os filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose e amido pré-gelatinizado com e sem extrato hidroalcoólico obtido a partir do resíduo industrial de acerola (Tabela 19) apresentaram valores de pH na faixa de 6,56 – 6,70. A determinação de pH de superfície é uma análise de caracterização importante para avaliação do veículo de entrega, pois de acordo com Bottenberg et al. (1991), pH extremos podem causar irritação à mucosa bucal. Como as amostras avaliadas demonstraram pH de superfície próximo da neutralidade é improvável que venham causar desconforto ou irritação na mucosa do consumidor.

Esse valor está de acordo com o encontrado por outros autores. Garcia (2016) obtiveram pH de superfície de $6,1 \pm 0,2$ em filmes de amido com adição de extrato de polpa de acerola (seco por *spray dryer*) na concentração de 4g/100g de solução filmogênica. Alipour; Akbari; Ahmadi (2015) verificaram valores de pH de superfície entre 6,46 e 6,65 para filmes à base de blendas de álcool polivinílico e polivinilpirrolidona e blendas de álcool polivinílico e glucomanano de konjac, respectivamente, ambos com princípio ativo de cloridrato de ondansetron; logo probabilidade de irritar a mucosa oral é muito baixa.

Tabela 19 - pH de superfície dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pré-gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).

Concentração de extrato (g ERA/100g)	Macromolécula	pH de superfície
0	HPMC	$6,63 \pm 0,08^{Aa}$
	CMC	$6,67 \pm 0,06^{Aa}$
	Amido	$6,62 \pm 0,06^{Aa}$
30	HPMC	$6,56 \pm 0,19^{Aa}$
	CMC	$6,70 \pm 0,07^{Ab}$
	Amido	$6,63 \pm 0,07^{Aab}$

Letras minúsculas diferentes, na mesma coluna indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre as diferentes macromoléculas estudadas; letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre filmes controle e filmes adicionados de extrato.

5.10.6 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção de infravermelho para os filmes de desintegração oral de HPMC, CMC e amido (Figura 21) apresentaram bandas características de seus polímeros base. De acordo com Ding; Zhang e Li (2015) o espectro de filmes de hidroxipropilmetilcelulose apresentam picos característicos em 3461 e 1066 cm^{-1} atribuídos à vibração de alongamento dos grupos O-H e C-O, respectivamente. De acordo com Oliveira et al. (2009) filmes de CMC com potencial para recobrimento de semente apresentaram bandas de absorção características em 1.596 cm^{-1} (estiramento C=O de grupos carboxílicos), 1.418 cm^{-1} (CH_2 de grupos carboxílicos), 1.324 cm^{-1} (absorção do grupo CH_2) e 1063 cm^{-1} (estiramento C-O). Villacrés; Flores e Gerschenson (2014) observaram bandas características do filme de amido em 931 e 1.149 cm^{-1} , que estão associadas ao estiramento da ligação ao C-O. Os picos em 1.016 e 1.078 cm^{-1} são característicos de estiramento de C-O do anel de anidroglicose e o pico em 1.645 cm^{-1} é devido ao alongamento por O-H de moléculas de água fortemente acopladas à estrutura do amido. Outra banda típica está em 2.929 cm^{-1} , que está associada ao alongamento C-H dos átomos H de metano no anel de glicose (Villacrés; Flores e Gerschenson, 2014). Finalmente, existe uma banda larga entre 3.100 e 3.600 cm^{-1} , com um mínimo de 3.324 cm^{-1} , que está associada ao estiramento de grupos OH livres ou ligados via ligação H intra- e inter-moleculares (Villacrés; Flores e Gerschenson, 2014).

Não foram observadas alterações nas bandas específicas características dos polímeros em função da incorporação do extrato nos filmes, indicando que não houve interação entre polímero e princípio ativo. Essa condição é a mais adequada, pois ligações entre os excipientes da formulação podem dificultar a liberação do princípio ativo a ser veiculado.

Figura 21 - Espectros de absorção de infravermelho de filmes de desintegração oral à base de (a) hidroxipropilmetilcelulose controle e com adição de extrato hidroalcoólico de resíduo industrial de acerola; (b) carboximetilcelulose (CMC) controle e com adição de extrato hidroalcoólico de resíduo industrial de acerola; e (c) de amido pré gelatinizado com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).

(a)

(b)

(c)

5.10.7 Microscopia de força atômica

A análise de microscopia de força atômica foi realizada a fim de avaliar o impacto da incorporação do extrato de resíduo de acerola na topografia superficial dos filmes, bem como a diferença topográfica entre os polímeros utilizados na formulação dos filmes. Essa análise foi realizada através de imagens 2D (Figura 22) e 3D (Figura 23) e do valor de rugosidade média (R_a) (Tabela 20). As micrografias dos filmes controle indicaram que os filmes de desintegração oral à base de amido apresentaram superfície mais rugosa em relação aos demais filmes, comportamento confirmado pelo valor de rugosidade (Tabela 20) que foi muito superior ao CMC ($36,66 \pm 6,06$ nm) e HPMC ($9,53 \pm 2,03$ nm). Por outro lado, a adição de extrato não provocou grandes alterações na rugosidade dos filmes.

Tabela 20 - Rugosidade média (R_a) dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), carboximetilcelulose (CMC) e amido pre gelatinizado (Amido) com e sem incorporação de extrato hidroalcoólico obtido do resíduo industrial de acerola (ERA).

Concentração de extrato (g ERA/100g)	Macromolécula	R_a (nm)
0	HPMC	$9,53 \pm 2,03$
	CMC	$36,66 \pm 6,06$
	Amido	$145,11 \pm 18,08$
30	HPMC	$10,67 \pm 1,91$
	CMC	$42,36 \pm 11,13$
	Amido	$134,23 \pm 22,82$

Letras minúsculas diferentes, na mesma coluna indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre as diferentes macromoléculas estudadas; letras maiúsculas diferentes indicam diferença significativa ($p < 0,05$) entre filmes controle e filmes adicionados de extrato.

Figura 22 - Microscopia de força atômica 2D da superfície dos filmes de desintegração oral à base de (a) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem adição de extrato de resíduo de acerola; (b) HPMC com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (c) Carboximetilcelulose (CMC) sem adição de extrato de resíduo de acerola; (d) CMC com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (e) Amido sem adição de extrato de resíduo de acerola; (f) Amido com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.

Figura 23 - Microscopia de força atômica 3D da superfície de filmes de desintegração oral à base de (a) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) sem adição de extrato de resíduo de acerola; (b) HPMC com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (c) Carboximetilcelulose (CMC) sem adição de extrato de resíduo de acerola; (d) CMC com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola; (e) Amido sem adição de extrato de resíduo de acerola; (f) Amido com extrato hidroalcoólico de resíduo de acerola.

(a)

(b)

(c)

(d)

(e)

(f)

5.10.8 Liberação controlada

Na Figura 24 pode-se observar o perfil de libertação *in vitro* dos filmes dos filmes de desintegração oral à base de hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose e amido pré gelatinizado (~70 mg) incorporado com extrato do resíduo industrial de acerola em concentração de 30g/100 g de solução filmogênica. Observou-se, de um modo geral, que os filmes exibiram liberação máxima em 10 minutos com concentração máxima de 10,96 mg de EAG/FDO para CMC, 9,46 mg de EAG/FDO para amido e 5,52 mg de EAG/FDO para HPMC. Os filmes apresentaram rápida liberação, resultado esperado uma vez que foram formulados com polímeros hidrofílicos.

Outros autores encontraram resultados similares para princípios ativos sintéticos e naturais. Alipour; Akbari; Ahmadi (2015) em estudos de liberação de cloridrato de ondansetron *in vitro* revelaram que o filme produzido com blenda de álcool polivinílico e polivinilpirrolidona liberou 95% do princípio ativo em 5 min e para filmes de álcool polivinílico e glucomanano de konjac este valor foi de 93% do conteúdo da droga, caracterizando perfis de liberação de dissolução rápida, característica muito desejável para um filme carreador de um agente antiemético. Tedesco; Monaco-Lourenco; Carvalho (2017) realizaram ensaios de liberação em filme de hidroxipropilmetilcelulose com extrato de casca de amendoim (20g/100g de solução filmogênica) e observaram que os filmes exibiram liberação máxima de compostos fenólicos totais em 5 min e o conteúdo fenólico total dos filmes foi de 1,2 mg equivalente de ácido gálico/filme de integração oral.

Figura 24 - Perfil de liberação *in vitro* da capacidade redutora total de filme de desintegração oral (ODF) (~70mg) à base de (a) Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC); (b) Carboximetilcelulose (CMC) e (c) Amido pré gelatinizado, todos com extrato do resíduo industrial de acerola em concentração de 30 g/100 g de solução filmogênica. Os valores foram expressos em mg de equivalente de ácido gálico (EAG)/ODF.

(a)

(b)

(c)

5.10.9 Estabilidade

Na Figura 25 pode-se observar a capacidade redutora total dos filmes e desintegração oral ao longo de 28 dias de armazenamento (25°C, 60%UR e 40°C, 75%UR). Em ambas as condições, ao final da armazenagem verificou-se redução da atividade antioxidante sendo mais drástico na temperatura de 40°C. Inicialmente (dia 0), os filmes de CMC demonstraram maior atividade antioxidante ($3,7 \pm 0,81$ mg EAG/g de filme seco) e ao final de 28 dias notou-se um redução de 34% e 47% para estocagem em temperaturas de 25 e 40°C, respectivamente. Os filmes de amido demonstraram redução de 27% e 54% para estocagem em temperaturas de 25 e 40°C, respectivamente, em relação a sua concentração inicial ($1,66 \pm 0,09$ mg EAG/g de filme seco). Nos filmes de HPMC, em que o conteúdo inicial era inferior aos demais ($0,86 \pm 0,12$ mg EAG/g de filme seco) foram observadas as maiores reduções, 38% (25°C, UR 60%) e 61% (40°C, UR 75%). Essas reduções foram observadas mesmo para os filmes previamente embalados em papel alumínio, o que indica uma considerável sensibilidade dos compostos ativos. Para o extrato (Figura 26) as reduções foram de 26% e 33% ao final da estocagem (28 dias) para 25 e 40°C, respectivamente.

Tedesco; Monaco-Lourenco; Carvalho (2017) estudando a estabilidade de compostos fenólicos ao longo de três meses de armazenamento (30°C e 40°C) em filme de hidroxipropilmetilcelulose com extrato de casca de amendoim (20g/100g de solução filmogênica) verificaram que em ambas as condições houve uma redução na concentração de compostos fenólicos em cerca de 40% da concentração inicial.

Outros autores que trabalharam como filmes de desintegração oral como carreadores de princípios ativos sintéticos obtiveram resultados mais promissores. Shimoda et al. (2009) observaram que FDOs de dexametasona embalados em alumínio, mantiveram seu conteúdo estável durante 24 semanas após o armazenamento em condição normal (25°C e UR 50-60%) e em condição acelerada (40°C e UR 75%) mantendo seu princípio ativo em cerca de 92,4% a 102,7% e 98,0% a 103,4%, respectivamente. Liew; Tan e Peh (2012) também observaram que a concentração média de donepezil em filmes preparados com uma mistura de macromoléculas

(hdroxipropilmetilcelulose, amido de milho, polietilenoglicol, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada e cospovidona) permaneceu estável após 6 meses de armazenamento a 40°C (75% UR), com conteúdo de $9,51 \pm 0,17$ mg (intervalo: 91,88-96,80%).

Figura 25 - Efeito de armazenamento na capacidade redutora total em filme de desintegração oral à base de HPMC (a), CMC (b) e amido pré-gelatinizado (c) com extrato do resíduo industrial de acerola (30g/100 g de solução filmogênica) durante 28 dias a 25°C (UR 60%) e 40°C (UR 70%). A capacidade redutora total foi calculada como equivalente em ácido gálico (EAG) por grama de filme seco.

(a)

(b)

(c)

(d)

Figura 26 - Efeito de armazenamento na capacidade redutora total do extrato hidroalcoólico de resíduo industrial de acerola durante 28 dias a 25°C (UR 60%) e 40°C (UR 70%). A capacidade redutora total foi calculada como equivalente em ácido gálico (EAG) por mL de extrato hidroalcoólico. Letras diferentes indicam diferenças significativas ($p < 0,05$) segundo teste de Duncan.

6 Conclusões

A secagem do resíduo industrial de acerola permitiu que fosse obtido um resíduo industrial de acerola desidratado com boa qualidade, em relação a presença de compostos ativos, para que este se torne um produto de interesse econômico e seja utilizado em outras áreas como o desenvolvimento de novos produtos. Pode-se inferir que a concentração de compostos ativos foi dependente da temperatura e a condição mais branda de secagem (40°C) promoveu uma menor perda do potencial antioxidante, devido a melhor preservação de seus compostos ativos como a vitamina C, por exemplo.

O ajuste de parâmetros dos modelos empíricos de Lewis, Handerson & Pabis, Page, Page modificado e Logarítmico permitiram uma boa capacidade preditiva de processo de secagem para o resíduo industrial de acerola em camada de 6mm e velocidade de 1,6m/s nas temperaturas de 40, 50 e 60°C. O modelo de Page apresentou melhor resultado entre os modelos estudados e, portanto, pode ser utilizado para prever a umidade de resíduo de acerola em qualquer tempo do processo de secagem por convecção, considerando extrapolações dentro dos limites estudados nesse trabalho.

O emprego da técnica de *tape casting* na produção de filmes de desintegração oral permitiu a produção de filmes mais extensos, no entanto a incompatibilidade do material de suporte com a temperatura de secagem por condução direta com a manta aquecedora do próprio equipamento (Zehntner ZAA 2300) levou a secagem dos filmes em estufas a baixas temperaturas, condições similares ao *casting*.

Em relação aos filmes de desintegração oral, todas macromoléculas (HPMC, CMC e amido) propostas formaram filmes de desintegração oral homogêneos; apresentaram valores de pH de superfície que não provocarão danos à mucosa bucal e não apresentaram interação entre princípio ativo e polímero de acordo com FTIR. O filme de amido apresentou propriedade mecânica inferior aos demais polímeros devido sua baixa tensão na ruptura e o filme de HPMC apresentou hidrofiliabilidade superior aos demais.

Os filmes apresentaram liberação *in vitro* máxima em 10 minutos. Para o filme de CMC observou-se que a capacidade antioxidante foi superior aos demais polímeros e sua capacidade antioxidante também demonstrou maior estabilidade por 28 dias quando comparada as outras macromoléculas estudadas. Portanto, os filmes de CMC são os que apresentam melhores características para produção e comercialização de FDOs, apresentam melhor capacidade de veicular os princípios ativos naturais, inicialmente propostos, ao consumidor final.

Dessa forma, de acordo com os resultados apresentados nesse tese de doutorado pode-se depreender que os filmes de desintegração oral podem ser uma forma inovadora de veiculação de compostos ativos provenientes de um resíduo da indústria de alimentos. Além de esses filmes serem carreadores de compostos ativos, estes tem sua disponibilidade impulsionada devido absorção na mucosa bucal sem passar pela primeira via hepática. O fato de esses compostos ativos serem provenientes de um co-produto da indústria de alimentos gera uma vantagem ambiental e econômica no desenvolvimento desse novo produto.

7. Trabalhos futuros

Para trabalhos futuros são recomendados as seguintes atividades:

- Avaliar se houve perda de compostos ativos por atividade enzimática e estudar possíveis pré tratamentos no resíduo para contornar o problema, se necessário;
- Estudos de microbiologia do resíduo utilizado para prever os riscos microbiológicos no controle de qualidade do produto a ser desenvolvido;
- Avaliar diferentes macromoléculas que sejam compatíveis com o espalhamento e desprendimento em placa de vidros, pois esse material permite que as soluções filmogênicas sejam secas em altas temperaturas (~60°C) e conseqüentemente em menor tempo para que seja otimizado o processo de secagem na técnica de tape casting, impulsionando assim a produção em larga escala;
- Realizar análise sensorial de filmes de desintegração oral e avaliar a receptividade do público em consumir o produto e desenvolver formulações que empreguem aromas e edulcorantes que os tornem mais palatáveis e atrativos, se necessário.

8 Referências

- AGUILERA, M., STANLEY, D. W. **Microstructural Principles of Food Processing and Engineering**. 2nd ed. ed. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, 1999.
- ALIPOUR, S.; AKBARI, S.; AHMADI, F. Development and in vitro evaluation of fast-dissolving oral films of ondansetron hydrochloride. **Trends in Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 1, p. 25–30, 2015.
- AOAC. Official Methods of Analysis. **Association of Official Analytical Chemists**, v. 15 ed, 1990.
- AOAC. Method 925.10: Solid (total) and moisture in flour. In: DR. GEORGE W. LATIMER, J. (Ed.). **Official Methods of Analysis of AOAC International**. 16. ed. Gaithersburg, USA: AOAC International., 1998. v. 665p. 32.1.03.
- ARAYA-FARIAS, M.; MAKHLOUF, J.; RATTI, C. Drying Technology : An International Journal Drying of Seabuckthorn (Hippophae rhamnoides L .) Berry : Impact of Dehydration Methods on Kinetics and Quality Drying of Seabuckthorn (Hippophae rhamnoides L .) Berry: Impact of Dehydration Methods on Kinet. **Drying Technology: An International Journal**, v. 29, n. 3, p. 351–359, 2011.
- ASTM D882–10. Standard test method for tensile properties of thin plastic sheeting. **American Society for Testing and Materials, Philadelphia**, 2010.
- BALA, R. et al. Orally dissolving strips: A new approach to oral drug delivery system. **International journal of pharmaceutical investigation**, v. 3, n. 2, p. 67–76, 2013.
- BALDWIN, E. A. et al. **Edible Coatings and Films to Improve Food Quality**. CRC Press ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, 1995. v. 6
- BATAGLION, G. A. et al. Determination of the phenolic composition from Brazilian tropical fruits by UHPLC – MS / MS. **Food Chemistry**, v. 180, p. 280–287, 2015.

BEMILLER, J. N.; HUBER, K. C. Physical modification of food starch functionalities. **Annu Rev Food Sci**, v. 9, n. February, p. 19–69, 2015.

BERTUZZI, M. A.; ARMADA, M.; GOTTIFREDI, J. C. Physicochemical characterization of starch based films. **Journal of Food Engineering**, v. 82, p. 17–25, 2007.

BORGES, A. F. et al. Oral films: Current status and future perspectives. **Journal of Controlled Release**, v. 206, p. 1–19, 2015.

BORGES, J. G.; DE CARVALHO, R. A. Orally Disintegrating Films Containing Propolis: Properties and Release Profile. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 4, p. 1431–1439, 2015.

BOTTENBERG, P. et al. Development and testing of bioadhesive, fluoride-containing slow-release tablets for oral use. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 43, n. 7, p. 457–64, 1991.

BOURTOOM, T. Edible films and coatings: Characteristics and properties. **International Food Research Journal**, v. 15, n. 3, p. 237–248, 2008.

CAMPOS, C. A.; GERSCHENSON, L. N.; FLORES, S. K. Development of Edible Films and Coatings with Antimicrobial Activity. **Food and Bioprocess Technology**, v. 4, n. 6, p. 849–875, 2011.

CHAMORRO, S.; GON, I.; HERVERT-HERNA, D. Changes in polyphenolic content and antioxidant activity after thermal treatments of grape seed extract and grape pomace. p. 147–155, 2012.

CHO NAM-HOON. **KR101478485B1 - Film formulation method of prolamin-based oral delivery systems for antioxidants**, 2014.

COLORCON. **METHOCEL™ Product Information - Premium Cellulose Ethers**. [s.l: s.n.].

CORREIA, R. T. P. et al. Bioactive compounds and phenolic-linked functionality of powdered tropical fruit residues. **Food science and technology international = Ciencia y tecnología de los alimentos internacional**, v. 18, p. 539–47, 2012.

DA SILVA, L. M. R. et al. Quantification of bioactive compounds in pulps and by-products of

tropical fruits from Brazil. **Food Chemistry**, v. 143, p. 398–404, 2014.

DAUD, A.; SAPKAL, N.; BONDE, M. Development of Zingiber officinale in oral dissolving films: effect of polymers on in vitro, in vivo parameters and clinical efficacy. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 5, n. 3, p. 183–189, 2011.

DE MORAES, J. O. et al. Scale-up of the production of cassava starch based films using tape-casting. **Journal of Food Engineering**, v. 119, n. 4, p. 800–808, 2013.

DE OLIVEIRA, A. C. et al. Total phenolic content and free radical scavenging activities of methanolic extract powders of tropical fruit residues. **Food Chemistry**, v. 115, n. 2, p. 469–475, 2009.

DING, C.; ZHANG, M.; LI, G. Preparation and characterization of collagen/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) blend film. **Carbohydrate Polymers**, v. 119, p. 194–201, 2015.

DIXIT, R. P.; PUTHLI, S. P. Oral strip technology: Overview and future potential. **Journal of Controlled Release**, v. 139, n. 2, p. 94–107, 2009.

DOYMAZ, I. The kinetics of forced convective air-drying of pumpkin slices. **Journal of Food Engineering**, v. 79, n. 1, p. 243–248, 2007.

DROSOU, C. et al. A comparative study on different extraction techniques to recover red grape pomace polyphenols from vinification byproducts. **Industrial Crops and Products**, v. 75, p. 141–149, 2015.

DYK, J. S. VAN et al. Food processing waste : Problems , current management and prospects for utilisation of the lignocellulose component through enzyme synergistic degradation. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 26, p. 521–531, 2013.

EL-SETOUHY, D. A.; ABD EL-MALAK, N. S.; EL-MALAK, N. S. A. Formulation of a novel tianeptine sodium orodispersible film. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 3, p. 1018–25, 2010.

FERREIRA, M. S. L. et al. Formulation and characterization of functional foods based on fruit and vegetable residue flour. **J Food Sci Technol**, v. 52, n. 2, p. 822–830, 2015.

FUJITA, A. et al. Impact of spouted bed drying on bioactive compounds, antimicrobial and antioxidant activities of commercial frozen pulp of camu-camu (*Myrciaria dubia* Mc. Vaugh). **Food**

Research International, v. 54, n. 1, p. 495–500, 2013.

GARCIA, V. A. DOS S. **Desenvolvimento de matrizes poliméricas como veículo de ácido ascórbico : caracterização e avaliação da estabilidade** **Desenvolvimento de matrizes poliméricas como veículo de ácido ascórbico : caracterização e avaliação da estabilidade**. [s.l.] Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, 2016.

GARCIA, V. A. DOS S. et al. Gelatin/starch orally disintegrating films as a promising system for vitamin C delivery. **Food hydrocolloids**, v. 79, p. 127–135, 2018.

GENNADIOS, A. et al. Mechanical and Barrier Properties of Egg Albumen Films. **Journal of Food Science**, v. 61, n. 3, p. 585–589, 1996.

GOSZCZ, K. et al. Antioxidants in Cardiovascular Therapy: Panacea or False Hope? **Frontiers in cardiovascular medicine**, v. 2, n. August, p. 29, 2015.

GOULA, A. M.; THYMIATIS, K.; KADERIDES, K. Food and Bioproducts Processing Valorization of grape pomace: Drying behavior and ultrasound extraction of phenolics. **Food and Bioproducts Processing**, v. 100, p. 132–144, 2016.

GUO, J.-H. et al. Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 1, n. 6, p. 254–261, 1998.

GUSTAVSSON, J.; CEDERBERG, C.; SONESSON, U. **Global food losses and food waste: Extent, causes and prevention**. Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2011.

HAMMELL, C. D.; STINCHCOMB, A.; SHAH, N. **WO2018094037A1 - Oral thin films comprising plant extracts and methods of making and using same**, 2018.

HEINEMANN, J. B. H. et al. Characterization of low cost orally disintegrating film (ODF). **Polímeros**, v. 27, n. 1, p. 48–54, 2017.

HEINEMANN, R. J. B.; CARVALHO, R. A.; FAVARO-TRINDADE, C. S. Orally disintegrating film (ODF) for delivery of probiotics in the oral cavity — Development of a novel product for oral health. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 19, p. 227–232, 2013.

HENDERSON, S.M. & PABIS, S. Grain drying theory. I. Temperature effect on drying coefficient. **Journal of Agricultural Engineering Research**, v. 6, p. 169–174, 1961.

HOFFMANN, E. M.; BREITENBACH, A.; BREITKREUTZ, J. Advances in orodispersible films for drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 8, p. 299–316, 2011.

HOLCROFT, D. M.; KADER, A. A. Controlled atmosphere-induced changes in pH and organic acid metabolism may affect color of stored strawberry fruit. **Postharvest Biology and Technology**, v. 17, n. 1, p. 19–32, 1999.

IMAM, S. H. et al. Starch - Chemistry, Microstructure, Processing, and Enzymatic Degradation. In: **Starch-Based Polymeric Materials and Nanocomposites Chemistry, Processing, and Applications**. CRC Press ed. [s.l: s.n.]. p. 5–32.

IRFAN, M. et al. Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2015.

JAESCHKE, D. P.; MARCZAK, L. D. F.; MERCALI, G. D. Evaluation of non-thermal effects of electricity on ascorbic acid and carotenoid degradation in acerola pulp during ohmic heating. **Food Chemistry**, v. 199, p. 128–134, 2016.

JARAMILLO, C. M. et al. Biofilms based on cassava starch containing extract of yerba mate as antioxidant and plasticizer. **Starch/Stärke**, v. 67, p. 780–789, 2015.

JARAMILLO, C. M. et al. Biodegradability and plasticizing effect of yerba mate extract on cassava starch edible films. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 150–159, 2016.

KARKI, S. et al. Thin films as an emerging platform for. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 11, n. 5, p. 559–574, 2016.

KIM, H. S. et al. **Orally disintegrating film formulation useful for treating dementia, comprises donepezil, cyclodextrin, alginic acid, and film formation base**, 2013. Disponível em:

http://apps-webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=201510773W&log_event=no&page=1&qid=15&log_event=yes&viewType=fullRecord&SID=4E4NBs7pEC78sDmveFC&product=UA&doc=1&search_mode=GeneralSearch

KINGSLY, R. P. et al. Original article Effects of pretreatments and drying air temperature on drying behaviour of peach slice. **International Journal of Food Science and Technology**, p. 65–69,

2007.

KOCH, K. et al. Mechanical and structural properties of solution-cast high-amylose maize starch films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 46, n. 1, p. 13–19, 2010.

KUMAR, A.; SHARMA, P. K.; ALI, A. HPMC/CMC based fast dissolvable oral films of an anxiolytic: In vitro drug release and texture analysis. **International Journal of Drug Delivery**, v. 5, n. 3, p. 344–352, 2013.

KUMAR, G. P. et al. Polyvinylpyrrolidone oral films of enrofloxacin: Film characterization and drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 471, n. 1–2, p. 146–152, 2014.

KUMAR, S. K. et al. Preparation and in vivo evaluation of oral dissolving films containing sumatriptan succinate. **Der Pharmacia Lettre**, v. 5, n. 3, p. 27–38, 2013.

LEE, W. Y. et al. **US20180000725A1 - Orally-dissolving films for drug delivery through the oral cavity**, 2018.

LEFFA, D. D. et al. Mutation Research / Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis Corrective effects of acerola (*Malpighia emarginata* DC .) juice intake on biochemical and genotoxic parameters in mice fed on a high-fat diet. **Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 770, p. 144–152, 2014.

LEFFA, D. D. et al. Acerola (*Malpighia emarginata* DC.) juice intake protects against oxidative damage in mice fed by cafeteria diet. **Food Research International journal**, v. 77, p. 649–656, 2015.

LEFFA, D. D. et al. Effects of Acerola (*Malpighia emarginata* DC .) Juice Intake on Brain Energy Metabolism of Mice Fed a Cafeteria Diet. p. 954–963, 2017.

LEWIS, W. K. The Rate of Drying of Solid Materials. **Journal of Industrial & Engineering Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 427–432, 1921.

LI, H. et al. **Preparing simvastatin oral instant releasing formulation involves mixing film forming material, plasticizer, disintegrating agent, filling agent, sweetening agent and simvastatin to obtain mixture - CN104188940 A**, 2014a. Disponível em: <[http://apps-
webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=2015](http://apps-
webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=2015)

09058Q&log_event=no&page=1&qid=7&log_event=yes&viewType=fullRecord&SID=4E4NBs7pEC78sDmveFC&product=UA&doc=1&search_mode=GeneralSearch>

LI, H. et al. **Preparing ketoprofen oral instant film comprises e.g. taking film-forming material, solubilizer, disintegrant, filling agent, sweetener and ketoprofen, uniformly dispersing ketoprofen using solubilizer, and adding e.g. film-forming material** - **CN104257637-**, 2014b. Disponível em: <http://apps-webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=201516402B&log_event=no&page=1&qid=12&log_event=yes&viewType=fullRecord&SID=4E4NBs7pEC78sDmveFC&product=UA&doc=1&search_mode=GeneralSearch>

LI, H.; KANG, J.; ZHAO, W. **Preparation of doxazosin mesylate oral instant film involves taking doxazosin mesylate, adding ethanol, film-forming material, sweetener, disintegrating agent and opacifier, stirring, adding plasticizer, degassing, coating and demolding** - **CN104224756 A**, 2014. Disponível em: <http://apps-webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=201510870W&log_event=no&page=1&qid=8&log_event=yes&viewType=fullRecord&SID=4E4NBs7pEC78sDmveFC&product=UA&doc=1&search_mode=GeneralSearch>

LI, M. H. C. **WO2013171146A1 - Oral film containing enteric release opiate resinate**, 2013.

LIEW, K. BIN; TAN, Y. T. F.; PEH, K. K. Characterization of Oral Disintegrating Film Containing Donepezil for Alzheimer Disease. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 1, p. 134–142, 2012.

LÓPEZ, J. et al. Effect of Air Temperature on Drying Kinetics , Vitamin C , Antioxidant Activity , Total Phenolic Content , Non-enzymatic Browning and Firmness of Blueberries Variety O ´ Neil. p. 772–777, 2010.

LOUSADA JUNIOR, E. J. et al. Consumo e Digestibilidade de Subprodutos do Processamento de Frutas em Ovinos 1 Intake and Dry Matter Digestibility of By-products of Fruit Processer in Sheep. **R. Bras. Zootec.**, v. 34, n. 2, p. 659–669, 2005.

MADHAV, N. V. S. et al. Orotransmucosal drug delivery systems: A review. **Journal of Controlled Release**, v. 140, n. 1, p. 2–11, 2009.

MAHESWARI, K. M. et al. Development and Evaluation of Mouth Dissolving Films of Amlodipine

Besylate for Enhanced Therapeutic Efficacy. v. 2014, 2014.

MARIANO-NASSER, D. C. et al. Bioactive compounds in different acerola fruit cultivares
Compostos bioativos em diferentes cultivares de acerola. 2017.

MARTÍNEZ, R. et al. Chemical , technological and in vitro antioxidant properties of mango , guava ,
pineapple and passion fruit dietary fibre concentrate. **Food Chemistry**, v. 135, n. 3, p. 1520–
1526, 2012.

MAZZARINO, L.; BORSALI, R.; LEMOS-SENNA, E. Mucoadhesive Films Containing Chitosan-
Coated Nanoparticles: A New Strategy for Buccal Curcumin Release. **Journal of
Pharmaceutical Sciences**, v. 103, n. 11, p. 3764–3771, 2014.

MIRABELLA, N.; CASTELLANI, V.; SALA, S. Current options for the valorization of food
manufacturing waste : a review. **Journal of Cleaner Production**, v. 65, p. 28–41, 2014.

MOHAMMED, M. Acerola (Malpighia emarginata DC.). In: YAHIA, E. M. (Ed.). . **Postharvest
Biology and Technology of Tropical and Subtropical Fruits: Açaí to citrus**. [s.l.] Woodhead
Publishing Limited, 2011. p. 27–48.

MOTOHASHI, N. et al. Biological activity of Barbados cherry (Acerola fruits , fruit of Malpighia
emarginata DC) extracts and fractions. **PHYTOTHERAPY RESEARCH**, p. 212–223, 2004.

NAM, T. S. **Orally disintegrating film formulation useful for treating erectile dysfunction,
comprises sildenafil citrate, screening agent, sweetener, sodium carbonate, sucrose ester,
ethanol and water - WO2015026054-A1 ; KR2015021766-A ; KR1516875-B1.**, 2013.

Disponível em: <[http://apps-
webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=2015
15949K&log_event=no&page=1&qid=14&log_event=yes&viewType=fullRecord&SID=4E4NBs7
pEC78sDmveFC&product=UA&doc=1&search_mode=GeneralSearch](http://apps-
webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=2015
15949K&log_event=no&page=1&qid=14&log_event=yes&viewType=fullRecord&SID=4E4NBs7
pEC78sDmveFC&product=UA&doc=1&search_mode=GeneralSearch)>

NEVES, L. C. et al. Bioactive compounds and antioxidant activity in pre-harvest camu-camu
[Myrciaria dubia (H.B.K.) Mc Vaugh] fruits. **Scientia Horticulturae**, v. 186, p. 223–229, 2015.

NOBREGA, E. M. et al. The impact of hot air drying on the physical-chemical characteristics,
bioactive compounds and antioxidant activity of acerola (Malpighia emarginata) residue. **Journal**

of Food Processing and Preservation, v. 39, n. 2, p. 131–141, 2014.

OLIVEIRA, A. F. et al. PREPARAÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E PROPRIEDADES DE FILMES POLIMÉRICOS COM POTENCIAL APLICAÇÃO NO RECOBRIMENTO DE SEMENTES. **Quim. Nova**, v. 32, n. 7, p. 1845–1849, 2009.

OU, B.; HAMPSCH-WOODILL, M.; PRIOR, R. L. Development and Validation of an Improved Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay Using Fluorescein as the Fluorescent Probe Development and Validation of an Improved Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay Using Fluorescein as the Fluorescent. v. 49, p. 4619–4626, 2001.

OVERHULTS, D.G., WHITE, H.E., HAMILTON, H.E. & ROSS, I. J. Drying soybean with heated air. **Transactions of ASAE**, v. 16, p. 112–113, 1973.

PAGE, G. E. **Factors influencing the maximum rates of air drying shelled corn in thin layers**. [s.l.] Purdue University, 1949.

PANCHAL, M. et al. Formulation and Evaluation of Mouth Dissolving Film of Ropinirole Hydrochloride by Using Pullulan Polymers. **International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences**, v. 1, n. 3, p. 60–72, 2012.

PATEL, V. F.; LIU, F.; BROWN, M. B. Advances in oral transmucosal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 153, n. 2, p. 106–116, 2011.

PAZ, M. et al. Brazilian fruit pulps as functional foods and additives: Evaluation of bioactive compounds. **Food Chemistry**, v. 172, p. 462–468, 2015.

PERUMAL, V. A. et al. Investigating a New Approach to Film Casting for Enhanced Drug Content Uniformity in Polymeric Films. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 34, n. 10, p. 1036–1047, 2008.

PFISTER, W. R.; GHOSH, T. K. Intraoral Delivery Systems : An Overview , Current Status , and Future Trends *. In: **Drug Delivery to the Oral Cavity - Molecules to Market**. [s.l.] Informa Healthcare, 2005. p. 1–40.

PORTER, L. J.; HRSTICH, L. N.; CHAN, B. G. The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin. **Phytochemistry**, v. 25, n. 1, p. 223–230, 1986.

- PRABHU, P. et al. Formulation and evaluation of fast dissolving films of levocetirizine dihydrochloride. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 1, n. 2, p. 99, 2011.
- PRAJAPATI, S. T.; MAHESHWARI, P. D.; PATEL, C. N. Formulation and Evaluation of Orodispersible Tablets of Cilnidipine By Spray Drying Technique. v. 4, n. 5, p. 1526–1539, 2015.
- PRAJAPATI, V. D. et al. International Journal of Biological Macromolecules Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: Development and optimization using factorial design. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 107, p. 2075–2085, 2018.
- PRAKASAM, K.; BUKKA, R. EVALUATION OF CELLULOSE POLYMERS FOR BUCCAL FILM FORMULATION OF RASAGILINE. v. 7, n. 3, p. 3–7, 2014.
- PREIS, M.; PEIN, M.; BREITKREUTZ, J. Development of a taste-masked orodispersible film containing dimenhydrinate. **Pharmaceutics**, v. 4, n. 4, p. 551–562, 2012.
- REZENDE, Y. R. R. S.; NOGUEIRA, J. P.; NARAIN, N. Microencapsulation of extracts of bioactive compounds obtained from acerola (*Malpighia emarginata* DC) pulp and residue by spray and freeze drying: Chemical, morphological and chemometric characterization. **Food Chemistry**, v. 254, n. February, p. 281–291, 2018.
- ROBERTSON, J. A et al. Hydration Properties of Dietary Fibre and Resistant Starch: a European Collaborative Study. **LWT - Food Science and Technology**, v. 33, n. 2, p. 72–79, 2000.
- RODRIGUEZ, K. et al. Changes in bioactive compounds and antioxidant activity during convective drying of murta (*Ugni molinae* T.) berries. p. 990–1000, 2014.
- RUBIN, Y.; COHEN, S.; RON, E. **New oral dissolving films for insulin administration, for treating diabetes** Google Patents, , 2012. Disponível em: <<https://www.google.com.br/patents/WO2012104834A1?cl=en>>
- RUFINO, M. DO S. M. et al. Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil. **Food Chemistry**, v. 121, n. 4, p. 996–1002, 2010.
- SÁNCHEZ-MATA, M. C. et al. Comparison of high-performance liquid chromatography and spectrofluorimetry for vitamin C analysis of green beans (*Phaseolus vulgaris* L.). **European Food Research and Technology**, v. 210, n. 3, p. 220–225, 2000.

SANCHO, S. D. O. et al. Characterization of the industrial residues of seven fruits and prospection of their potential application as food supplements. **Journal of Chemistry**, 2015.

SATYANARAYANA, D. A.; KESHAVARAO, K. P. Fast disintegrating films containing anastrozole as a dosage form for dysphagia patients. **Archives of Pharmacal Research**, v. 35, n. 12, p. 2171–2182, 2012.

SCHIEBER, A.; STINTZING, F. C.; CARLE, R. By-products of plant food processing as a source of functional compounds — recent developments. **Trends in Food Science & Technology**, v. 12, n. 2001, p. 401–413, 2001.

SCHMITT, R. et al. Cellulose Ethers Applications. In: MISHRA, M. (Ed.). . **Handbook of Encapsulation and Controlled Release**. CRC Press ed. [s.l: s.n.]. p. 517–534.

SEAN CARRINGTON, C. M.; GERARD KING, R. A. Fruit development and ripening in Barbados cherry, *Malpighia emarginata* DC. **Scientia Horticulturae**, v. 92, n. 1, p. 1–7, 2002.

SHARMA, R. et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences Development of aprepitant loaded orally disintegrating films for enhanced pharmacokinetic performance. **PHASCI**, v. 84, p. 55–69, 2016.

SHEA, N. O.; ARENDT, E. K.; GALLAGHER, E. Dietary fibre and phytochemical characteristics of fruit and vegetable by-products and their recent applications as novel ingredients in food products. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**, v. 16, p. 1–10, 2012.

SHIMODA, H. et al. Preparation of a fast dissolving oral thin film containing dexamethasone: A possible application to antiemesis during cancer chemotherapy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 73, n. 3, p. 361–365, 2009.

SILVA, D. J.; QUEIROZ, A. C. **Análise de alimentos: métodos químicos e biológicos**. 3. ed. ed. Viçosa: UFV: [s.n.].

SILVA, P. B.; DUARTE, C. R.; BARROZO, M. A S. Dehydration of acerola (*Malpighia emarginata* D.C.) residue in a new designed rotary dryer: Effect of process variables on main bioactive compounds. **Food and Bioproducts Processing**, v. 98, p. 62–70, 2016.

SINGLETON, V. L.; ORTHOFER, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M. Analysis of total phenols and

other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. **Methods in Enzymology**, v. 299, p. 152–178, 1998.

SMALL, E. Acerola (Barbados Cherry). In: **Top 100 Exotic Food Plants**. CRC Press ed. [s.l.: s.n.]. p. 37–40.

SOBRAL, P. J. D. A. Influência da espessura de biofilmes feitos à base de proteínas miofibrilares sobre suas propriedades funcionais. **Pesquisa Agropecuaria Brasileira**, v. 35, n. 6, p. 1251–1259, 2000.

SOUSA, M. S. B. et al. Caracterização nutricional e compostos antioxidantes em resíduos de polpas de frutas tropicais. **Ciencia e Agrotecnologia**, v. 35, n. 3, p. 554–559, 2011.

STEFFE, J. F. **Rheological Methods in Food Process Engineering**. 2 edição ed. Michigan: Freeman Press, 1996.

TEDESCO, M. P.; MONACO-LOURENCO, C. A.; CARVALHO, R. A. International Journal of Biological Macromolecules Characterization of oral disintegrating film of peanut skin extract — Potential route for buccal delivery of phenolic compounds. v. 97, p. 418–425, 2017.

TEDESCO, M. P.; MONACO-LOURENÇO, C. A.; CARVALHO, R. A. Gelatin/hydroxypropyl methylcellulose matrices — Polymer interactions approach for oral disintegrating films. **Materials Science and Engineering: C**, v. 69, p. 668–674, 2016.

USDA. **USDA Food Composition Databases**. Disponível em: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods?qlookup=Myrciaria&fgcd=&manu=&SYNCHRONIZER_TOKEN=a0a515ab-a0a7-4990-b226-560d02364507&SYNCHRONIZER_URI=%252Fndb%252Ffoods>. Acesso em: 10 ago. 2016.

VAN SOEST, P. J. Development of a comprehensive system of feed analysis and its application to forage. **Journal of Animal Science**, v. 26, n. 1, p. 119–128, 1967.

VILLACRÉS, R. A. E.; FLORES, S. K.; GERSCHENSON, L. N. Biopolymeric antimicrobial films: Study of the influence of hydroxypropyl methylcellulose, tapioca starch and glycerol contents on physical properties. **Materials Science & Engineering C**, v. 36, p. 108–117, 2014.

WERTZ, P. W.; SWARTZENDRUBER, D. C.; SQUIER, C. A. Regional variation in the structure

and permeability of oral mucosa and skin. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 12, n. 1–2, p. 1–12, 1993.

WILSON, C. G.; WASHINGTON, N.; WASHINGTON, C. Drug Delivery to the Oral Cavity and Mouth. In: **Physiological Pharmaceutics Barriers to Drug Absorption**. CRC Press ed. [s.l.: s.n.]. p. 37–57.

WONG, C. F.; YUEN, K. H.; PEH, K. K. Formulation and evaluation of controlled release Eudragit buccal patches. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 178, n. 1, p. 11–22, 1999.

YAGCIOGLU, A., DEGIRMENCIOGLU, A. & CAGATAY, F. **Drying characteristics of laurel leaves under different drying conditions**. Proceedings of the 7th International Congress on Agricultural Mechanization and Energy. **Anais...**Adana, Turkey, May 26-27.: 1999

ZHANG, Y. et al. **Preparing oral instant film, comprises uniformly mixing L-carnitine, film-forming materials, disintegrants, fillers and sweeteners, adding water, stirring, adding flavor and plasticizer, degassing, drying, stripping and then cutting film - CN104224759-A**, 2014. Disponível em: <http://apps-webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=201510870H&log_event=no&page=1&qid=11&log_event=yes&viewType=fullRecord&SID=4E4NBs7pEC78sDmveFC&product=UA&doc=1&search_mode=GeneralSearch>

ZHAO, H.; ZHANG, J. **Oral dispersible film agent comprises dextromethorphan hydrobromide, film former, plasticizer, disintegrant, wetting agent, flavoring agent, coloring agent and water - CN103705493-A; CN103705493-B.**, 2013. Disponível em: <http://apps-webofknowledge.ez67.periodicos.capes.gov.br/full_record.do?colName=DIIDW&recordID=2014K57589&log_event=no&page=1&qid=10&log_event=yes&viewType=fullRecord&SID=4E4NBs7pEC78sDmveFC&product=UA&doc=1&search_mode=GeneralSearch>

ZHU, A.; SHEN, X. The model and mass transfer characteristics of convection drying of peach slices. **International Journal of Heat and Mass Transfer**, v. 72, p. 345–351, 2014.