

Campus Realengo
Graduação em Farmácia

Claudiana Barbosa Rodrigues

Estudo Bibliográfico do Uso da Goma
Xantana na Área Farmacêutica

Rio de Janeiro

2020

CLAUDIANA BARBOSA RODRIGUES

**ESTUDO BIBLIOGRÁFICO DO USO DA GOMA XANTANA NA ÁREA
FARMACÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como
requisito parcial para a obtenção do Grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a Dr^a Aline Damico de Azevedo

Rio de Janeiro

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação.

Elaborada por Alane Elias Souza

Bibliotecária - CRB 7 n° 6321

R696

Rodrigues, Claudiana Barbosa.

Estudo bibliográfico do uso da goma xantana na área farmacêutica. / Claudiana Barbosa Rodrigues, 2020.
64. :il.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) – Instituto Federal do Rio de Janeiro, 2020.

Orientadora: Aline Damico de Azevedo.

1. Goma xantana. 2. Inovação tecnológica. 3. Indústria farmacêutica. I. Instituto Federal do Rio de Janeiro. Campus Realengo. II. Azevedo, Aline Damico de. III. Título.

COBIB/CReal

CDU 615

CLAUDIANA BARBOSA RODRIGUES

ESTUDO BIBLIOGRÁFICO DO USO DA GOMA XANTANA NA ÁREA FARMACÊUTICA

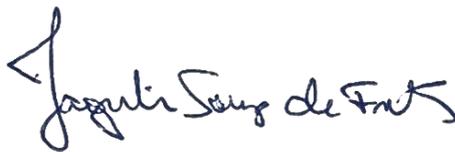
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 16/06/2021

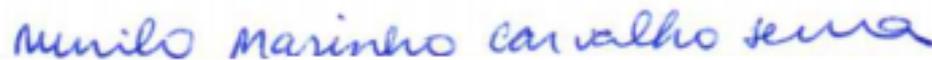
BANCA EXAMINADORA



Profa. Dra. Aline Damico de Azevedo –(Orientador)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ)



Dra. Jaqueline Souza de Freitas – (Membro Externo)
Escola de Química – Universidade Federal do Rio de Janeiro (EQ/UFRJ)



Prof. Dr. Murilo Marinho Carvalho Lima – (Membro Interno)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ)

AGRADECIMENTOS

À Deus, por guiar meus caminhos, por ter sonhos maiores e melhores que os meus para a minha vida, e por me ajudar a ultrapassar os muitos obstáculos.

Aos meus pais, José Barbosa (Zeca) e Antônia Rodrigues (Nenên) por acreditar nos meus sonhos e me proporcionar a oportunidade de estudar.

Ao meu esposo, Dlaydson, por trabalhar arduamente em três empregos, para que eu pudesse estudar em uma faculdade integral. Por suportar a minha ausência, desmarcar férias, por ser meu parceiro de vida e de sonhos.

À minha filha, Sofia, que me acompanha desde o ventre nessa jornada. Obrigada por ser meu motivo maior para vencer os desafios.

Aos meus irmãos, Clauderice, Anastácia, Ana Paula, Luana e Jonas que sempre me incentivaram a continuar.

À minha cunhada, Silvânia, por ser uma verdadeira irmã, amiga, terapeuta, babá, um suporte nesses longos anos. Aos meus cunhados Danniell e Dayanne

À minha sogra, Deize, que é uma segunda mãe, saiu inúmeras vezes de outro estado para ficar com minha filha, nos períodos em que a faculdade exigia um pouco mais.

À minha família por todo o apoio e ensinamentos que me foram dados. Tudo o que sou é graças a vocês. Muito obrigada por tanto!

Aos meus amigos do IFRJ, Aílla Sampaio, Bianca Teles, Milena Medeiros, Thiago, Vanessa, e de forma especial Bianca Rossato e Matheus por todo o apoio e incentivo, com vocês a minha jornada foi muito mais leve e engraçada.

Meus sinceros agradecimentos aos professores do IFRJ por todo conhecimento compartilhado e todo esforço para formar profissionais de excelência.

À minha querida orientadora, não tenho palavras para expressar a minha gratidão, admiração e respeito. Quanta dedicação, atenção, paciência e carinho não só pelo nosso trabalho, mas por mim também, me acolheu com tanta empatia, quando precisei levar minha filha para sua aula. Muito obrigada, Aline! Seu apoio foi fundamental.

Agradeço aos amigos que fiz dentro e fora do âmbito acadêmico e a todos que contribuíram com a minha caminhada e torceram pelo meu sucesso, que me ajudaram direta ou indiretamente na conclusão deste trabalho. Sou profundamente grata pela paciência, motivação, conselhos, carinho e o apoio de vocês.

*“Que a tua vida não seja uma vida estéril. -
Sê útil. - Deixa rasto. - Ilumina com o resplendor
da tua fé e do teu amor.*

*Apaga, com a tua vida de apóstolo, o rasto
viscoso e sujo que deixaram os semeadores
impuros do ódio. - E incendeia todos os caminhos
da terra com o fogo de Cristo que levas no
coração.”*

São Josemaria Escrivá

Rodrigues, C. B. *Estudo bibliográfico do uso da goma xantana na área farmacêutica*. Trabalho de Conclusão de Curso. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

RESUMO

A goma xantana é um biopolímero obtido por meio da fermentação de açúcar, sendo considerado um dos principais biopolímeros industriais e devido a suas propriedades reológicas superiores, sua viscosidade, pseudo-plasticidade e alta estabilidade é amplamente utilizada nos variados processos industriais, tais como alimentícia, cosmética, têxtil, petroquímica e farmacêutica. O objetivo do trabalho é realizar uma revisão sobre as principais aplicações da goma xantana na área farmacêutica. Através de uma pesquisa retrospectiva a partir de uma revisão bibliográfica nas bases de dados: Scielo, LILACS e Pubmed. Os resultados demonstram que diversos fatores influenciam na produção da goma xantana: pH, temperatura, microfluidificação, fontes de carbono, concentração de polímero e efeito dos sais e viscosidade. Existe uma queda do número de patentes requeridas nos últimos anos decorrentes possivelmente pela descoberta de outros polímeros, bem como pelo custo elevado da produção da goma xantana, buscando-se novas fontes de produção. A maior parte do consumo da goma xantana no Brasil é advindo da importação. Na área farmacêutica é amplamente utilizada na preparação de várias formas de dosagem sólidas, semi-sólidas e líquidas. Na forma sólida é utilizada na forma de comprimidos e cápsulas de liberação controlada; na forma oral líquida para estabilizar e dar viscosidade; nas apresentações de sistemas avançados de distribuição de drogas, incluindo nanopartículas, lipossomas, adesivos bucais como formador de matriz ou material de revestimento para retardar a liberação da droga ou direcionar a liberação; nas apresentações em gel nasal atuando como diluente inerte e adesivo forte retardando a liberação; e também em curativos para feridas cirúrgicas.

Palavras- chave: Goma xantana; Inovação tecnológica; Indústria farmacêutica.

Rodrigues, C. B. *[Bibliographic study of the use of xanthan gum in the pharmaceutical area]*. Trabalho de Conclusão de Curso. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), Campus Realengo, Rio de Janeiro, RJ, 2021.

ABSTRACT

Xanthan gum is a necessary biopolymer through sugar fermentation, being considered one of the main industrial biopolymers and due to its superior rheological properties, its viscosity, pseudo-plasticity and high stability, it is used in various industrial processes, such as food, cosmetics, textile, petrochemical and pharmaceutical. The objective of the work is to conduct a review on the main applications of xanthan gum in the pharmaceutical area. Through a retrospective research from a literature review in the databases: Scielo, LILACS and Pubmed. The results demonstrate that several factors influence the production of xanthan gum: pH, temperature, microfluidification, carbon sources, polymer concentration and effect of salts and viscosity. There has been a drop in the number of patents required in recent years due to the discovery of other polymers, as well as by the high cost of producing xanthan gum, looking for new sources of production. Most of the consumption of xanthan gum in Brazil comes from imports. In the pharmaceutical area, the preparation of various solid, semi-solid and liquid dosage forms is used. In solid form it is applied in the form of tablets and stimulation capsules; in oral liquid form to stabilize and give viscosity; in presentations of advanced drug delivery systems, including nanoparticles, liposomes, oral adhesives as a matrix former or coating material to delay drug release or direct release; in nasal gel presentations acting as an inert diluent and strong adhesive delaying release; and also in dressings for surgical wounds.

Keywords:Xanthan gum. Technologic innovation. Pharmaceutical industry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura básica da goma xantana	17
Figura 2 – Cultura de repolho infectada por <i>Xanthomas campestris</i>	23
Figura 3 – Goma xantana em pó	24
Figura 4 – Aplicação da goma xantana nas indústrias	32

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Evolução do número de depósitos de patentes	30
Gráfico 2 – Distribuição de patentes depositadas por país de origem	31
Gráfico 3 – Gráfico do índice de importância da goma xantana na área farmacêutica no período de 2000 a 2020.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação das gomas industriais em função da origem.....	16
Tabela 2 – Importância Relativa da Goma Xantana na área Farmacêutica.....	33

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

C	Celsius
CoA	Coenzima A
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
FDA	Food and Drug Administration
FT-IR	Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier
g	grama
HCl	Ácido clorídrico
LILACS	Literatura Latino-americana e do Caribe em ciências da saúde
MeSH	Medical Subject Headings
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MgCl ₂	Cloreto de magnético
mL	microlitro
MMP-9	Metaloproteinase-9
N	normalidade
NaOH	Hidróxido de sódio
ng	nanograma
nm	nanômetro
p/v	peso/volume
pH	potencial hidrogeniônico
PCR	Proteína C reativa
SCIELO	Scientific Electronic Library online
v/v	volume/volume
ZnO	Óxido de zinco

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 GOMA XANTANA	16
1.2 OBJETIVOS	21
1.2.1 Objetivo Geral	21
1.2.2 Objetivos Específicos.....	21
2 DESENVOLVIMENTO	22
2.1 METODOLOGIA	22
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
2.2.1 Goma Xantana e Processo de Obtenção	23
2.2.2 Fatores que afetam na Produção da Goma Xantana.....	27
2.2.2.1 Efeito do pH.....	27
2.2.2.2 Efeito da temperatura	27
2.2.2.3 Efeito da microfluidificação.....	28
2.2.2.4 Efeito das fontes de carbono.....	28
2.2.2.5 Influência da concentração de polímero e o efeito dos sais	29
2.2.2.6 Efeito da viscosidade na goma xantana na presença de solução de galactomanana.....	29
2.2.3 Prospecção Tecnológica da Produção da Goma Xantana	29
2.2.4 Bibliometria do tema Goma Xantana na área farmacêutica.....	32
2.2.5 Goma Xantana e a Área Farmacêutica.....	34
2.2.5.1 Forma de dosagem oral sólida	34
2.2.5.2 Forma de dosagem oral líquida	38
2.2.5.3 Administração oftálmica do medicamento	39
2.2.5.4 Administração bucal de medicamentos	41
2.2.5.5 Distribuição de medicamentos tópicos	43
2.2.5.6 Entrega avançada de drogas	45
2.2.5.7 Administração de drogas no cérebro.....	46
2.2.5.8 Cicatrização de feridas	47
2.2.5.9 Adesivos dérmicos	49
2.2.5.10 Entrega nasal de medicamentos	50
2.2.6 Goma Xantana e a Área Cosmética.....	52
2.2.7. Goma Xantana e a Área de Alimentos Funcionais.....	53

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	54
REFERÊNCIAS.....	56

1 INTRODUÇÃO

1.1 GOMA XANTANA

Os biopolímeros, conhecidos como gomas, hidrocolóides ou polissacarídeos, podem ser de origem vegetal, animal ou microbiana ou ainda produzidos por modificações químicas dos polissacarídeos naturais (LUVIELMO; SCAMPARINI, 2009). Apresentam capacidade de formar soluções altamente viscosas, dispersões ou até mesmo géis. Em geral, são substâncias translúcidas, não tóxicas, hidrofílicas, inodoras, insípidas, amorfas, que apresentam propriedades coloidais e com funções de espessantes (quando em ligação com moléculas de água), geleificantes (por meio da construção de uma rede que envolve as zonas de ligação), estabilizantes, aglutinantes, emulsificantes e formadores de biofilmes (TONELI; MURR; PARK, 2005).

Tabela 1: Classificação das gomas industriais em função da origem

Tipo	Origem	Gomas
Naturais	Exsudatos de plantas terrestres	Arábica, alcatira, caraia, pectina etc
	Sementes	Guar, alfarroba, tamarindo
	Algas marinhas	Agar, alginatos, carragenana
	Amidos de tubérculos	Tapioca
	Gomas microbianas ou biossintéticas	Dextrana, xantana, gelana, pululana, dentre outras
Modificadas ou semi-sintéticas	Celulose	Carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose
	Amido	Dextrina, xantato de amilose, hidroxietilamido
	Extrato de origem animal	Derivados hidrossolúveis de quitina
Sintéticas	Derivadas da petroquímica	Álcool polivinílico, Sais do ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, policarboxivinil, polímeros de óxido de etileno

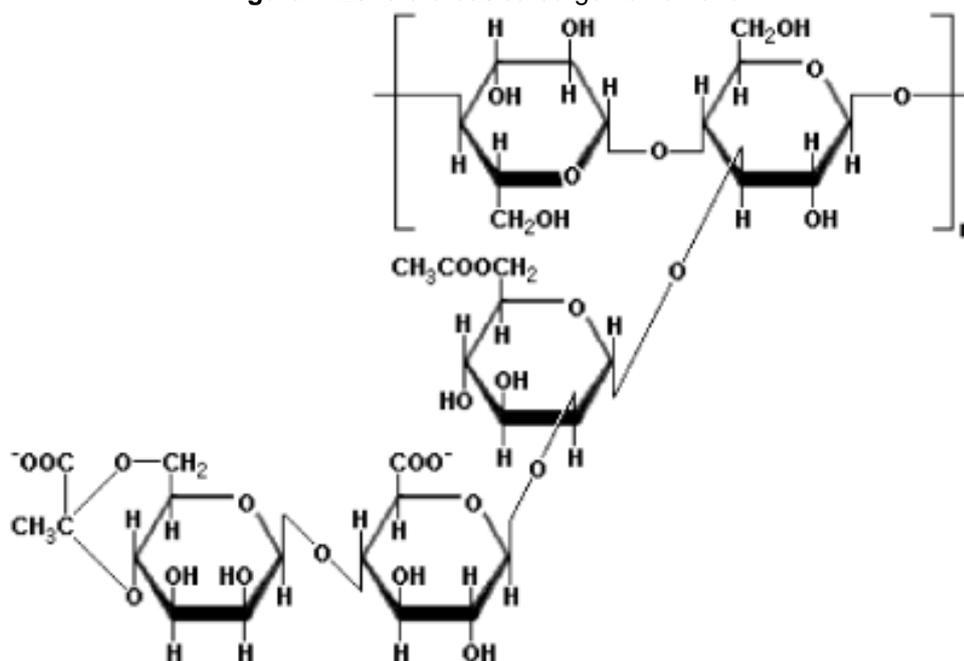
Fonte: Faria (2005).

A goma xantana é um biopolímero que tem se tornado muito comum no nosso dia a dia, é um polissacarídeo obtido através da fermentação de açúcares simples como glicose e sacarose. Foi descoberto na década de 1950 no *Northern Regional Research Laboratories* (NRRL) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos.

O polissacarídeo B1459, ou goma xantana, produzido pela bactéria *Xanthomonas campestris* NRRL B-1459 foi amplamente estudado por causa de suas propriedades que o permitiriam complementar outras gomas solúveis em água, gomas naturais e sintéticas conhecidas (MACHADO *et al.*, 2012; GARCIA-OCHOA *et al.*, 2010).

A estrutura básica da goma xantana (Figura 1) é um polímero de unidades de D-glicose com uma cadeia lateral de trissacarídeo. Esta cadeia lateral exibe duas unidades de manose separadas por ácido glucurônico (NERY *et al.*, 2008).

Figura 1: Estrutura básica da goma xantana



Fonte: Nery *et al.* (2008).

É um dos principais biopolímeros industriais, com produção mundial anual de aproximadamente 100.000 toneladas métricas (GHASHGHAEI; SOUDI; HOSEINKHANI, 2016). A xantana comercial é relativamente cara, pois é produzida por fermentação usando glicose e sacarose como fontes de carbono. (PALANIRAJ; JAYARAMAN, 2011).

Nas últimas décadas, houve relevante progresso relativo à caracterização química, física e biológica desse biopolímero, novas linhagens de *xanthomonas*, como também a caracterização de xantana a partir de fontes alternativas. Várias pesquisas vêm sendo feitas com intuito de diminuir os custos de produção desse polímero, e assim, permitir o aproveitamento de resíduos agroindustriais (MACHADO *et al.*, 2012).

Devido ao mercado crescente, muitos estudos têm sido feitos objetivando o melhoramento das linhagens, dos meios de cultivo, dos processos de fermentação, extração e purificação da goma xantana. A maior parte da literatura referente à produção de goma xantana cita a glicose ou a sacarose como fontes de carbono preferenciais, entretanto, algumas fontes alternativas têm sido sugeridas. O soro de leite, resultante da fabricação de queijo, vem sendo estudado como alternativa promissora em bioprocessos para obtenção de goma xantana (BRANDÃO *et al.*, 2008).

O uso de alternativas de produção auxilia na eliminação de problemas ambientais devido ao descarte de resíduos, além de permitir que o país importe menos, uma vez que o consumo brasileiro é decorrente da importação do produto, e, assim, conseguirá suprir a demanda necessária de goma xantana com maior competitividade no preço final (BRANDÃO *et al.*, 2008).

O Brasil é um país com potencial elevado para implementação da indústria de produção de goma xantana, pois tem matérias-primas básicas de menor custo para produzi-la e recuperá-la, como açúcar, extrato de levedura e álcool proveniente do setor sucroalcooleiro, o que difere dos outros países, em que o custo da fermentação é fator crítico na produção da goma xantana (PADILHA, 2003).

Devido às suas propriedades reológicas superiores, juntamente com viscosidade confiável em baixas concentrações, pseudo-plasticidade e alta estabilidade em uma ampla faixa de temperatura e pH, a goma xantana é amplamente utilizada em produtos farmacêuticos, papel, tintas à base de água, alimentos, cosméticos, têxteis e indústrias de recuperação de petróleo (PALANIRAJ; JAYARAMAN, 2011; POOJA *et al.* 2014).

Algumas das aplicações da xantana na indústria de alimentos são molhos, coberturas para saladas, *ketchup*, produtos de confeitarias, produtos dietéticos, sucos de frutas, sopas e caldos, entre outros, e neles ela é utilizada como agente espessante, estabilizante, suspensivo e auxiliar de emulsificação, possibilitando a

criação de novos produtos de diferentes texturas (AHLGREN, 1993; NITSCHKE; THOMAS, 1995; QUINN, 1999; SUTHERLAND, 1999).

O uso da goma xantana na área farmacêutica possui aplicações como agente de suspensão e emulsificante (GARCIA-OCHOA *et al.*, 2000), estabilizador em pomadas, agente redutor e de revestimento (POOJA *et al.*, 2014), agente de liberação sustentada (DHOPESHWARKAR; ZATZ, 1993; SANTOS *et al.*, 2005; VENDRUSCOLO; ANDREAZZA; GANTER, 2005), comprimidos orais mucoadesivos (GANESH *et al.*, 2011; SINGH *et al.*, 2010), adesivos transdérmicos mucoadesivos (ABU-HUWAJ *et al.*, 2011), demonstrando benefícios quanto a compatibilidade, biodisponibilidade da droga, liberação controlada, força mucoadesiva e na síntese de nanopartículas.

A goma xantana tem o potencial de retardar a liberação do medicamento em sua natureza de gelificação e capacidade de aprisionar o medicamento dentro do gel, melhorando a eficácia no sistema de distribuição de drogas de modo que a degradação da droga durante o transporte, os efeitos tóxicos devido à liberação rápida possam ser evitados e um melhor transporte da droga para os locais alvos possam ser alcançados e assim também reduzem os efeitos colaterais associados às técnicas convencionais de entrega de drogas (DHIVYA *et al.*, 2014).

Dados do Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior demonstram que o Brasil importou 2.200 toneladas de goma xantana, com gastos de 15 milhões de dólar, no ano de 2005, atingindo 20 milhões de dólares em 2010 (ALICE, 2010 apud SILVA; SCHMIDT, 2015).

O interesse pelo tema decorre pelo amplo uso nas diferentes áreas/indústrias, sejam elas: têxteis, alimentícias, de papel, de cosméticos, de adesivos, de tintas e farmacêutica, as mesmas tornam-se alvos de constante estudo científico.

Na área alimentícia são diversas as aplicações da goma xantana indicando a importância do uso do biopolímero na preparação, modificação de qualidades nutritivas e conservação dos alimentos ou gêneros alimentícios. E tanto a indústria alimentícia, farmacêutica e cosmética necessita de constantes mudanças para atender ao consumidor cada vez mais exigente e ávido por novos produtos. Desta forma este estudo se faz necessário para contribuir nesta questão, pois as gomas tem um papel importante na fabricação de novos produtos.

No que tange o uso na área farmacêutica, conhecer o processo de fabricação da goma xantana, através de técnicas sustentáveis e econômicas, além das suas

propriedades e técnicas de aplicação da goma xantana na fabricação de medicamentos, permitem garantir a segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, além da produção do medicamento com custo mais acessível.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão sobre as principais aplicações da goma xantana na área farmacêutica.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Apresentar o processo de obtenção da goma xantana e os fatores que implicam no rendimento da mesma.
- Apresentar um breve estudo sobre a prospecção tecnológica da goma xantana.
- Elencar os diversos usos da goma xantana na área farmacêutica.
- Apresentar o uso da goma xantana na área cosmética e de alimentos funcionais.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 METODOLOGIA

O delineamento metodológico deste TCC caracterizou-se por uma revisão bibliográfica, para a qual foram realizadas buscas de publicações disponíveis nas bases de dados da *Literatura Latino-americana e do Caribe em ciências da saúde* (LILACS), Base de dados *Scientific Electronic Library online* (SCIELO), Google Acadêmico, os descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual de Saúde, os descritores em língua inglesa *Medical Subject Headings* (MeSH) e Pubmed, utilizando as palavras-chave: Goma Xantana, Indústria Farmacêutica, Aplicação Farmacêutica e seus correspondentes na língua inglesa (*Xanthan Gum, Drug Industry, Pharmaceuticals application*).

As palavras-chave foram pesquisadas de forma individual e combinadas. Para esse levantamento, foram utilizadas as seguintes palavras-chave combinadas utilizando o operador booleano “AND”: “*Xanthan Gum AND Drug Industry*” e “*Xanthan Gum AND Pharmaceuticals Application*”. A busca literária foi feita entre os períodos de fevereiro de 2020 a maio de 2021.

A seleção das publicações teve como etapa inicial a triagem dos títulos que tivessem relação com o tema proposto, seguido da leitura do resumo e caso necessário, leitura superficial do trabalho (especialmente da metodologia), com seguinte exclusão daqueles que não contribuíram com o tema.

As publicações selecionadas foram inclusas nos dados e análises do levantamento apresentado neste trabalho e algumas foram lidas detalhadamente para posterior descrição. Assim, com base no resultado do levantamento, foram selecionados os trabalhos e patentes mais recentes utilizando a goma xantana na área farmacêutica, os quais foram posteriormente abordados em uma breve descrição.

2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

2.2.1 Goma Xantana e Processo de Obtenção

A goma xantana é um polissacarídeo de alto peso molecular e pode ser produzido inoculando *Xanthomonas campestris* (Figura 2) na fermentação de cultura aeróbia de carboidratos. Consiste em uma grande quantidade de cadeia lateral de trissacarídeo com uma estrutura de base polissacarídica rígida. A cada resíduo alternativo de glicose da cadeia principal, uma unidade glucurônica e duas unidades manose são anexadas como uma cadeia lateral. Resíduos de D-manose terminal têm função piruvato enquanto que D-manose não terminal mostra função acetil. Em potencial hidrogeniônico (pH) acima de 4,5, o goma xantana atua como um polianion devido à redução dos resíduos de O-acetil e piruvil (KHOURYIETH *et al.*, 2006; PALANIRAJ; JAYARAMAN,2011; SILVA *et al.*, 2017).

Figura 2: Cultura de repolho infectada por *Xanthomas campestris*



Fonte: Tang *et al.* (2020).

Os resíduos de acetila e piruvila diferem com as várias espécies bacterianas utilizadas e as condições de fermentação adotadas para a produção da goma xantana (VEGA *et al.*, 2015; KUMAR; RAO; HAN, 2018). O menor conteúdo de piruvil resulta em menor viscosidade, enquanto o maior conteúdo de piruvato exhibe

uma alta viscosidade de gel através de uma associação aumentada entre moléculas grandes e o maior conteúdo de acetil diminui a natureza de gelificação da goma xantana em solução aquosa (BERGAMANN; FURTH, 2008; FITZPATRICK *et al.*, 2013). A propriedade aniônica desse polímero biodegradável veio do ácido glucurônico e do ácido pirúvico presentes na cadeia lateral (ALHALMI *et al.*, 2017).

Goma xantana tem uma via biossintética muito típica e complexa. A composição da goma xantana depende principalmente da série de fatores considerados durante o processo de produção. Geralmente consiste em D-manose, D-glicose e ácido D-glucurônico. Em primeiro lugar, ele prossegue com a via de Entnerdoudoroff e do ácido tricarboxílico, que envolve a conversão de glicose em piruvato.

A adição sequencial de monossacarídeo do nucleotídeo-açúcar-fosfato inclui a acetilação de Coenzima A (CoA) na qual os grupos O-acetil são movidos de acetil CoA para a unidade D-manose não terminal. A glicosiltransferase ajuda a doar moléculas de açúcar para o aceitador de açúcar. Cada uma das etapas acima mencionadas requer CoA ou substrato especial para a conclusão de qualquer ciclo (LOPES *et al.*, 2015).

As etapas de produção da goma xantana são: obtenção e manutenção das cepas; crescimento microbiano; pré-inóculo; inóculo, fermentação no biorreator; pasteurização; remoção das células; precipitação; separação; lavagem e secagem, obtendo-se um pó fino, de coloração branca a amarelada, com odor característico (Figura 3) (COSTA, PINHO, SANTOS; 2019).

Figura 3: Goma xantana em pó



Fonte: Costa, Pinho, Santos (2019).

Para a produção de goma xantana, o micróbio *Xanthomonas campestris* requer suplementos especiais de nutrientes que incluem macro e micronutrientes, fonte de carboidrato, fonte de carbono (glicose, sacarose, maltose em 2% e 4%), fonte de nitrogênio (glutamato em 15mg), aminoácidos, aeração e quantidades vestigiais de suplementos nutricionais orgânicos (succinatos, citratos) e inorgânicos (FUNAHASHI *et al.*, 1987; SOUW; DEMAIN, 1979; VUYST; LOO; VANDAMME, 1987).

Vários tipos de substratos e nutrientes baratos são foram estudados mas sem uso comercial na produção de goma xantana, por exemplo, soro de queijo (SILVA *et al.*, 2009), soro de leite (COSTA *et al.*, 2015; DINIZ; DRUZIAN; AUDIBERT, 2012; FORNARI, 2006; NERY *et al.*, 2008), casca de cacau (DINIZ; DRUZIAN; AUDIBERT, 2012), soro de mandioca (BRANDÃO; ESPERIDIÃO; DRUZIAN, 2010), resíduo de suco de maçã (DRUZIAN; PAGLIARINI, 2007), casca de coco (GOMES, 2008), caldo de cana (BRANDÃO *et al.*, 2008), glicerina, subproduto proveniente da produção de biodiesel (REIS *et al.*, 2010), resíduos agroindustriais (MENDES *et al.*, 2012), resíduos de alimentos (LI *et al.*, 2016) e sorgo (SOLEYMANPOUR *et al.*, 2018).

No estágio inicial de produção, o pH começa a diminuir devido à formação de ácidos orgânicos, ao passo que se o pH do meio cair abaixo de 5, isso afeta muito a produção de xantana. Apesar da produção contínua, geralmente a produção em lote é preferida pelas indústrias, o que envolve várias etapas, incluindo fermentação, tratamento térmico, remoção de células, recuperação com secagem em álcool e moagem da goma. Para obter o rendimento eficiente de goma xantana, deve-se avaliar a configuração do biorreator com cuidado. Temperatura, aeração, concentração do meio de cultura, pH, velocidade de agitação e, mais importante, o tempo de fermentação devem ser ótimos (LOPES *et al.*, 2015).

Os inóculos de *Xanthomonas campestris* são introduzidos em meio fermentado usando biorreatores agitados mecanicamente. A temperatura de aproximadamente 28°C a 30°C e a condição de aeração acima de 0,3 (v/v) devem ser mantidas. É um processo contínuo de 100 horas, após o qual 50% da glicose é convertida em produto. Com o passar do tempo, as células cresceriam, o que resultaria no rápido consumo da fonte de nitrogênio. Para destruir o microrganismo, a pasteurização do caldo é necessária após o processo de fermentação. Para o isolamento, o xantano é posteriormente seco por pulverização, precipitado em álcool

ou suspenso em água (LOPES *et al.*, 2015). Para se obter agoma xantana pura, deve-se desidratar e lavar, pois é obtido na forma de massa sólida úmida (PALANIRAJ; JAYARAMAN, 2011).

A concentração de suplemento de carbono e nitrogênio é geralmente mantida em um nível mais baixo para um crescimento e produção ideais de goma xantana. A composição mais comumente usada para a produção em grande escala de goma xantana inclui sacarose (40g), ácido cítrico (2,1g), nitrato de amônio (1,144g), dihidrogenofosfato de potássio (2,866g), cloreto de magnésio (0,507g), sulfato de sódio (0,089g), hidrogenoborato (0,006g), óxido de zinco (0,006g), cloreto ferroso (0,020g), carbonato de cálcio (0,020g) e ácido clorídrico concentrado (0,13mL); com o pH mantido em 7,0 usando hidróxido alcalino (NaOH) (AHMAD; MUSTAFA; CHE MAN, 2015).

A cinética de produção é basicamente baseada na fermentação, pois o micróbio *Xanthomonas campestris* é um micróbio aeróbio (PINCHES; PALLENT, 1986).

Os modelos preparados são usados para representar os perfis cinéticos de produção e o conteúdo de oxigênio, e a taxa de transferência de massa é geralmente monitorada usando equações aritméticas para estimar o coeficiente de transferência de massa de oxigênio e é afetada por variáveis como a velocidade do impulsor, a taxa de fluxo de ar, viscosidade e tamanho do tanque (GARCIA-OCHOA *et al.*, 2000; AHMAD; MUSTAFA; CHE MAN, 2015).

Modelos cinéticos preparados geralmente representam o período de tempo necessário para o crescimento e desenvolvimento, o número de nutrientes absorvidos, a quantidade de oxigênio necessária e o padrão de produção de goma xantana (PINCHES; PALLENT, 1986; PATEL; PATEL, 2009).

Alguns modelos cinéticos mostram que o suprimento de nitrogênio é considerado um fator limitante do crescimento. No qual para meios quimicamente definidos (nitrogênio glutamato) e complexos (nitrogênio peptonado), as estimativas dos parâmetros de taxa e rendimento são independentes das concentrações iniciais de nitrogênio. Para as fases estacionárias, as taxas específicas de produção de goma são independentes da fonte de nitrogênio, mas dependem da concentração inicial de nitrogênio (PINCHES; PALLENT, 1986).

Enquanto alguns modelos cinéticos consideram a fonte de carbono como um fator limitante da taxa durante a produção de goma xantana, o que afeta

indiretamente o desempenho do método desenvolvido. Souw e Demain (1979) testaram fontes de carbono, um meio de sacarose ou glicose a 4% e produziram títulos de xantana mais altos e quando adicionados posteriormente certos ácidos orgânicos como succinato, piruvato e α -cetogluturato, houve estímulo da produção de xantana. No entanto, a adição de fontes de nitrogênio acima dos níveis ideais acabaram inibindo a produção de xantana apesar de estimular o crescimento (SOUW; DEMAIN, 1979)

2.2.2 Fatores que afetam na Produção da Goma Xantana

2.2.2.1 Efeito do pH

Acredita-se que o pH neutro é ideal para o crescimento de goma xantana. No entanto, devido a presença de grupos ácidos na xantana, durante a produção de goma xantana o pH diminui de neutro para 5,0. Também foi investigado que o valor do pH do caldo continua aumentando em um intervalo fixo de tempo; isto é, após 24 horas de fermentação, o valor do pH do caldo variou de 7,0 e 8,0 enquanto, após 48 horas de fermentação, tornou-se 8,0 e 9,5, o que depende puramente da combinação das condições de agitação e temperatura. Portanto, o controle do pH impacta no crescimento da xantana, mas seu efeito é desprezível na produção de xantana (PSOMAS; LIAKOPOULOU; KYRIAKIDIS, 2007).

2.2.2.2 Efeito da temperatura

O efeito da temperatura na goma xantana foi amplamente estudado. Um estudo feito por Gumus *et al.* (2010) sugeriram que a temperatura ótima para a produção de goma xantana está entre 25°C e 34°C, mas diferente no caso de cultivo, ou seja, 28°C e 30°C. Além disso, Cadmus *et al.* (2010) estudaram que o conteúdo de piruvato diminui quando a cultura é produzida em temperatura mais alta. Em contraste, Shu e Yang (1990) sugeriu que o meio de produção é o principal fator de decisão para a temperatura ótima de produção de goma xantana.

2.2.2.3 Efeito da microfluidificação

O efeito da microfluidização de alta pressão reduziu o comportamento pseudoplástico da goma xantana, bem como sua viscosidade intrínseca. Laneuville *et al.* (2013) estudaram o efeito da alta pressão dinâmica no goma xantana. Na investigação, eles descobriram que os agregados no gel se rompem com uma primeira alta força de cisalhamento que converteu o gel em solução sem quaisquer agregados. Na aplicação posterior de alta força de cisalhamento severa, a estrutura de dupla hélice de goma xantana se degradou em uma estrutura de cadeia única. No entanto, goma xantana recupera sua estrutura uma vez que a alta pressão aplicada é removida.

2.2.2.4 Efeito das fontes de carbono

O carbono é um componente essencial do meio de cultura. Para crescer, cada célula precisa de nutrientes e esses fatores de crescimento e nutrientes devem ser usados em concentração ideal. Usar uma concentração diferente de nutrientes ou substratos não afeta a espinha dorsal da estrutura, mas influencia a estrutura da cadeia lateral, o rendimento e a massa molecular. A fonte mais comum de carbono em qualquer tipo de meio é a glicose e a sacarose. A concentração de carbono mais preferida para a produção de goma xantana é 2% e 4%, enquanto o crescimento é inibido quando uma concentração maior de carbono é usada (CAPLOW; JENCKS, 1962).

Khouryieh *et al.* (2007) investigaram o efeito da desacilação nas propriedades reológicas da interação xantana-guar. As descobertas de seu estudo revelaram que a mistura nativa de xantana-guar apresentou comportamento semelhante ao líquido, enquanto a xantana desacilada e a mistura de goma de guar apresentaram comportamento semelhante ao de gel. A razão é que sua estrutura de dupla hélice se desestabilizou e a flexibilidade da cadeia lateral também aumentou. Além disso, a viscosidade intrínseca da goma xantana desacilado foi considerada maior em comparação com a goma xantana nativo.

2.2.2.5 Influência da concentração de polímero e o efeito dos sais

A goma xantana produz a viscosidade devido à sua ligação intermolecular e estrutura semelhante a uma rede. Observa-se que o sal pode alterar a viscosidade da solução goma xantana. A viscosidade da solução diminui quando uma pequena quantidade de sal é adicionada a uma solução de baixa concentração de goma xantana. Isso ocorre devido à menor disponibilidade na rede molecular que é devido à redução das forças eletrostáticas responsáveis pelo aumento da viscosidade (SMITH; PACE 1982). Porém, quando o sal é adicionado a uma solução contendo alta concentração de goma xantana, aumenta a viscosidade da solução, o que ocorre devido ao aumento das interações entre as moléculas de goma xantana e os sais (PALANIRAJ; JAYARAMAN, 2011; GARCIA-OCHOA *et al.*, 2000; KAGN; PETTIT, 1993).

2.2.2.6 Efeito da viscosidade na goma xantana na presença de solução de galactomanana

A goma xantana na presença de galactomanana mostra um aumento intenso na viscosidade devido à sua interação, mas esta interação é principalmente afetada pela temperatura. A temperatura na qual o galactomanano é dissolvido afeta a viscosidade junto com o tamanho da malha do gel (GARCIA-OCHOA *et al.*, 2000). Ele representa o tamanho máximo de qualquer molécula que pode passar por ele, e isso afeta a difusibilidade. Uma vez que a taxa de difusão é medida, ela pode ser utilizada na estimativa da cinética de liberação (SHALVIRI *et al.*, 2010).

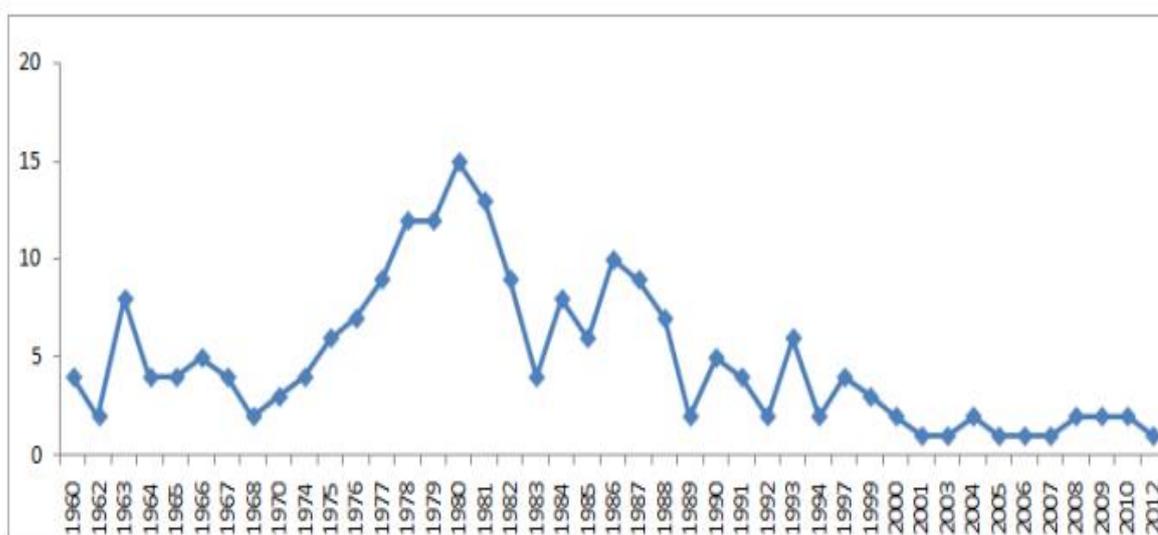
2.2.3 Prospecção Tecnológica da Produção da Goma Xantana

As primeiras patentes da goma xantana datam de 1960 e abordam a produção da goma xantana através do processo de fermentação por bactérias. A partir desse ano é notável o aumento do número de patentes despertando o interesse do desenvolvimento e produção de polímeros. Em 1961, Katzbauer

realizou a primeira pesquisa de importância científica sobre a produção de goma xantana, principalmente com foco no uso alimentício, como agente espessante (SILVA; DRUZIAN; 2020).

Já, em 1964, com a produção da goma xantana em escala comercial possibilitou a aplicação desse polímero em outras áreas e não apenas de alimentos, expandindo as possibilidades de uso da xantana, favorecendo o crescimento do número de patentes, como pode ser notado no Gráfico 1. Nota-se que, o marco do avanço tecnológico relacionado a xantana ocorreu em 1968, possivelmente devido a autorização da *Food and Drug Administration* (FDA), em 1969, do uso da goma xantana como estabilizante, emulsificante e espessante em alimentos (SILVA; SCHMIDT, 2015; SILVA; DRUZIAN; 2020).

Gráfico 1 - Evolução do número de depósitos de patentes



Fonte:Silva e Druzian (2020).

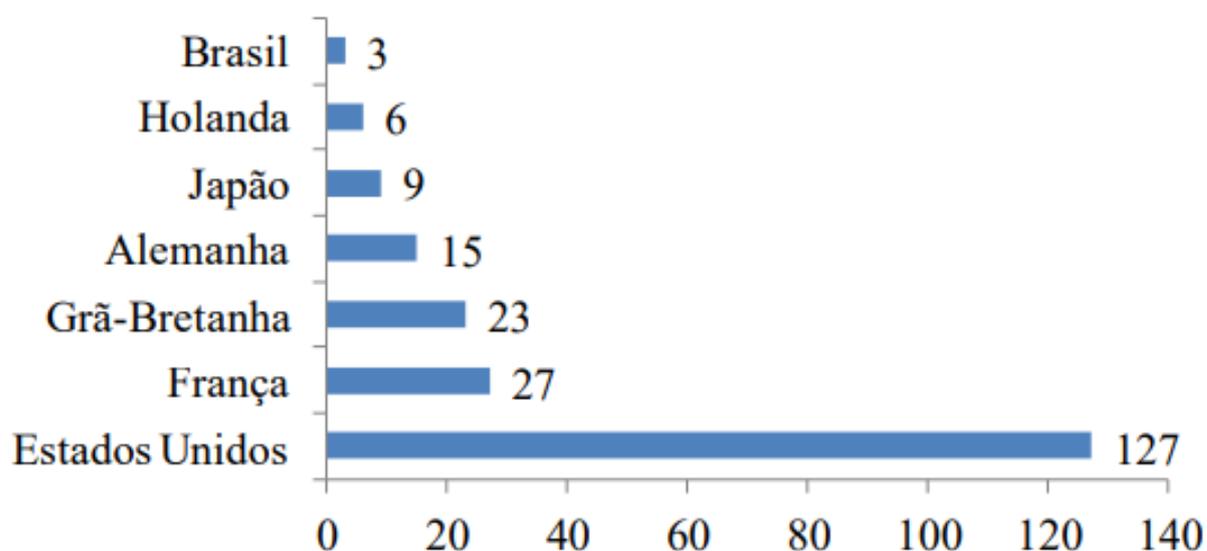
A partir da década de 80, houve uma queda do número de patentes nos anos de 1980 a 1983, decorrente da descoberta do poliacetileno, um polímero orgânico capaz de conduzir eletricidade (ABREU, 2010). Com as possibilidades de estudo com polímeros orgânicos, houve provavelmente uma interferência no avanço das inovações da goma nesses anos (SILVA; DRUZIAN; 2020).

A partir de 1984, a propriedade reológica e características químicas da goma xantana foram motivo de estudo de várias pesquisas tecnológicas. Bem como estudos relacionados aos meios de produção (substrato e processamento), que acabaram notando que são processos com custo elevado, o que pode ter

contribuído para a diminuição do número de patentes no final da década de 90 em diante (FREITAS; ALVES; REIS, 2011; SILVA; DRUZIAN; 2020).

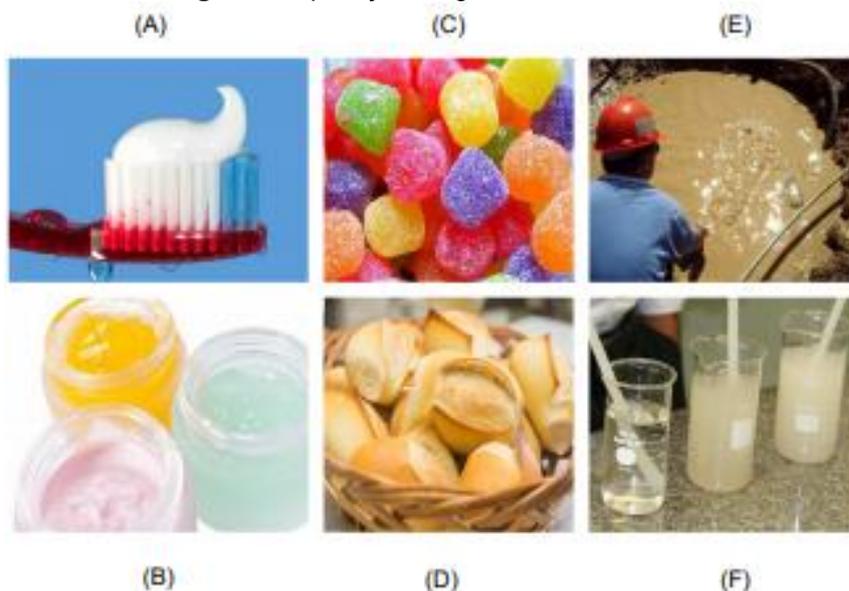
A goma xantana utilizada no Brasil é quase na sua totalidade advinda da importação. Conforme se pode notar no Gráfico 2, os Estados Unidos da América (EUA) dominam a tecnologia de produção da goma xantana, com representatividade de 61% (127 patentes) do número de patentes, seguida da França com 13% (27 patentes) do número de patentes e Grã-Bretanha com 11% (23 patentes) do número de patentes. O Brasil possui apenas 3 patentes, o que representa 1,43% do número de patentes requeridas (SILVA; DRUZIAN; 2020).

Gráfico 2 - Distribuição de patentes depositadas por país de origem



Fonte: Silva e Druzian (2020).

A goma xantana é um polissacarídeo que desperta grande interesse industrial, sobretudo para as indústrias alimentícia, farmacêutica, cosmética e petroquímica (Figura 4), contudo, em função dos elevados custos de produção e do substrato. Do total produzido no mundo, 65% é utilizado na indústria alimentícia, 15% na indústria petrolífera, e em torno de 20% nas diversas aplicações (SILVA; DRUZIAN; 2020)

Figura 4: Aplicação da goma xantana nas indústrias

Fonte: Costa, Pinho, Santos (2019). (A) em produtos para higiene bucal; (B) cosméticos; (C) alimentícias em balas de gomas; (D) produtos panificados; (E) petroquímicas em fluidos de perfuração e (F) fraturamento hidráulico de poços

2.2.4 Bibliometria do tema Goma Xantana na área farmacêutica

Foi utilizada a base de dados do Google Acadêmico para a bibliometria das produções científicas. Nesta base de dados é possível ter uma busca de publicações mais ampla, devido a maior abrangência de revistas, *journals* e periódicos, sendo uma base de busca mais “democrática”, tendo em vista que buscamos neste estudo o interesse pelo tema e não o impacto e relevância dessas publicações no meio científico.

Vale ressaltar que os resultados obtidos através da bibliometria no Google Acadêmico® são valores aproximados. Para a bibliometria das produções científicas na década de 2000 a 2021, foram utilizadas palavras-chave em inglês para goma xantana e suas aplicações na área farmacêutica.

Realizou-se um cálculo para importância relativa (IR) baseado nas publicações de goma xantana e suas aplicações na área farmacêutica e o número total de produções científicas (citações e patentes).

Assim sendo:

$$IR = \frac{n^{\circ} \text{ publicações de goma xantana} + n^{\circ} \text{ aplicação farmacêutica}}{n^{\circ} \text{ publicações de goma xantana}} * 100 = x\%$$

Tabela 2: Importância Relativa do uso da Goma Xantana na área Farmacêutica

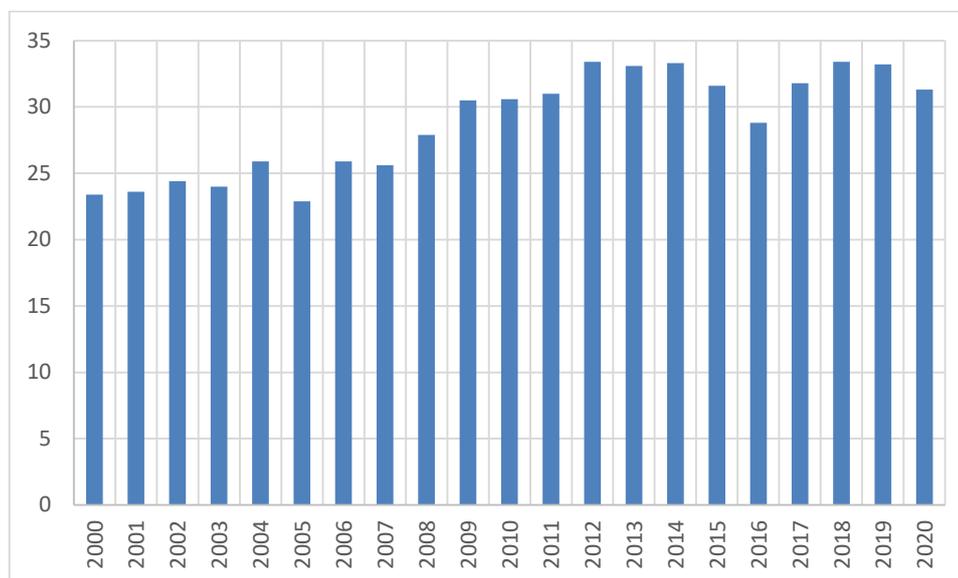
Ano	Publicações (Goma Xantana + Aplicação Farmaceutica)	Publicações (Goma Xantana)	IR (%)
2000	257	1100	23,4
2001	283	1200	23,6
2002	337	1380	24,4
2003	360	1500	24,0
2004	451	1740	25,9
2005	437	1910	22,9
2006	505	1950	25,9
2007	583	2280	25,6
2008	653	2340	27,9
2009	784	2570	30,5
2010	938	3070	30,6
2011	1080	3480	31,0
2012	1340	4010	33,4
2013	1400	4230	33,1
2014	1520	4570	33,3
2015	1710	5420	31,6
2016	1850	5480	28,8
2017	1880	5910	31,8
2018	2280	6830	33,4
2019	2570	7730	33,2
2020	3010	9610	31,3

Fonte: Google Acadêmico (<https://scholar.google.com/schhp?hl=pt-BR>)

Percebe-se que a importância da goma xantana na área farmacêutica pois representa um terço, a partir da última década, de todas as citações e patentes que envolve o estudo e aplicação da goma xantana, enfatizando assim o uso notório da referida goma na aplicação farmacêutica na última década de estudo.

A Figura 5 ilustra os dados apresentados sobre a evolução da importância do tema 'goma xantana' na 'área farmacêutica' ao longo das duas últimas décadas.

Gráfico 3: Gráfico do índice de importância da goma xantana na área farmacêutica no período de 2000 a 2020.



Fonte: O Autor

A seguir serão abordadas especificamente os estudos de pesquisadores sobre a aplicação da goma xantana na área farmacêutica.

2.2.5 Goma Xantana e a Área Farmacêutica

2.2.5.1 Forma de dosagem oral sólida

Os polímeros naturais são atóxicos, baratos, altamente estáveis e também compatíveis. O uso de polímeros sejam sintéticos ou naturais, combinados com medicamentos, tem se mostrado promissor na capacidade de liberar o medicamento de maneira controlada, como veremos a seguir.

Jain, Yadav e Patil (2008) observaram que a porcentagem de liberação cumulativa da droga diminui com o aumento da concentração de goma e do índice de inchaço. Em um dos experimentos, também foi descoberto que a goma xantana

apresentou maior capacidade de retardar a liberação do fármaco do que a hidroxipropilmetilcelulose sintética. A goma xantana e hidroxipropilmetilcelulose foram usadas como agentes de matriz hidrofílica para a preparação de comprimidos de liberação modificada de diltiazem HCl. A quantidade de hidroxipropilmetilcelulose e goma xantana exibiu efeito significativo na liberação do fármaco a partir dos comprimidos preparados pela técnica de compressão direta. Concluiu-se que, usando uma mistura adequada de hidroxipropilmetilcelulose e goma xantana, a liberação modificada desejada do fármaco poderia ser alcançada.

Hoje em dia, os consumidores estão sempre procurando ingredientes naturais em alimentos e medicamentos porque os produtos naturais são seguros e têm efeitos colaterais mínimos (PATEL; PATEL, 2009).

Além disso, a goma xantana tem sido usada como polímero de matriz de liberação controlada para o desenvolvimento de produtos orais sólidos. Ele pode fornecer liberação sustentada do fármaco sozinho e em combinação com outros polímeros (PATEL; PATEL, 2009).

Jain, Yadak e Patil (2008) prepararam e avaliaram comprimidos de furosemida de liberação sustentada com pectina, goma guar e goma xantana. E, os resultados da avaliação do comprimido mostraram que as dimensões, dureza, friabilidade, variação de peso e taxa de dissolução *in vitro* encontravam-se dentro do limite especificado. As formulações de furosemida de liberação controlada visavam reduzir o pico de diurese, mantendo a quantidade de urina excretada em 24 horas igual à excretada nas formulações de liberação rápida e as naturais são biodegradáveis e não tóxicas, que hidratam e aumentam de volume quando em contacto com meios aquosos e têm sido utilizadas para a preparação de formas de dosagem. No tange ao desempenho geral de liberação sustentada de gomas usadas foi considerado adequado, a goma guar possui um desempenho maior que a goma xantana e, esta, por sua vez um desempenho maior que a pectina.

No estudo de Patel *et al.* (2009) formularam comprimidos gastrorresistentes usando diferentes hidrocolóides, como carbopol, hidroxipropilmetilcelulose e goma xantana, usando técnica de compressão direta. Vários parâmetros físico-químicos também foram avaliados, ou seja, dureza, variação de peso, espessura, friabilidade, teor de fármaco, estudos de flutuabilidade, índice de inchaço, bem como estudos de liberação de fármaco *in vitro*. Os resultados obtidos revelaram que a formulação

contendo goma xantana demonstrou liberação prolongada do medicamento por até 24 horas (PATEL *et al.*, 2009).

Os estudos de flutuabilidade foram realizados colocando o comprimido em um copo de vidro de 250 ml, contendo 200 ml de HCl 0,1 N com tween-20 (0,02% p / v), pH 1,2, mantido a $37 \pm 0,5$ ° C em banho-maria por 10 minutos. Seu estado físico foi observado por 24 horas. O tempo entre a introdução da forma de dosagem e sua flutuabilidade no HCl 0,1 N (tempo de atraso de flutuabilidade) e o tempo durante o qual a forma de dosagem permanece flutuante (tempo de flutuabilidade total) foram determinados visualmente. Três repetições de cada fórmula foram realizadas e, como resultado promissor, verificaram que o comprimido que permaneceu flutuante por mais de 24 horas foi o formulado com a goma xantana (PATEL *et al.*, 2009).

Sistemas de liberação controlada de indometacina foram desenvolvidos com sucesso, possuindo características aceitáveis. A liberação do fármaco de quase todas as bases da matriz foi caracterizada por uma liberação insignificante na fase inicial seguida por uma liberação controlada por um período de 14–16 horas, que é o tempo de residência normal de uma forma de dosagem sólida no cólon. Além disso, quando submetidas a estudos de estabilidade, não indicaram nenhuma mudança significativa na aparência física, no conteúdo do fármaco e *in vitro* padrão de liberação e nenhuma interação física e química foi evidente, indicando estabilidade da indometacina nas matrizes preparadas. Uma vantagem da formulação é que pode superar as desvantagens dos sistemas revestidos em que existe a possibilidade de o revestimento permanecer insolúvel durante a sua passagem através do cólon (ASGHAR; CHURE; CHANDRAN, 2009).

Kavitha *et al.* (2010) desenvolveram e avaliaram comprimidos flutuantes de maleato de rosiglitazona usando goma de xantana e guar. Os resultados do estudo de liberação de drogas *in vitro* mostraram liberação sustentada (98%) por 12 horas.

Outro medicamento formulado com matriz de liberação sustentada na tentativa de reduzir a frequência de administração e assim melhorar a adesão do paciente foi o mononitrato de isossorbida. Os comprimidos foram formulados com proporções de droga: polímero de 1:0,75; 1:1; 1:1,5; 1:1,75 e 1:2. Dentre as formulações a 1:1,75 apresentou maior padrão de liberação sustentada do fármaco ao longo de 12 horas, com 92,12% do fármaco sendo liberado, e assim a goma xantana pode ser usada como um formulador de matriz eficaz para estender a liberação de mononitrato de isossorbida (KAR *et al.*, 2010).

Ramasamy *et al.* (2011) formularam e avaliaram comprimidos de aceclofenaco à base de goma xantana para administração de drogas direcionadas ao cólon. Neste estudo, eles prepararam comprimidos revestidos de multicamadas que eram resistentes à liberação do fármaco no meio gástrico e do intestino delgado, mas se degradavam facilmente no cólon. Estudos de liberação de droga *in vitro* mostraram que a liberação da droga em meio ácido foi insignificante, ou seja, menos de 10%, mas em meio de fosfato (pH 6,8) a liberação da droga foi de aproximadamente 80% em 8 h, o que foi considerado adequado para o direcionamento do cólon.

Estudos de liberação de fármaco na presença de conteúdo cecal de ratos, demonstraram que a taxa geral de liberação do metronizadol das matrizes da etilcelulose foi significativamente maior do que a das matrizes de goma xantana, demonstrando que a goma xantana apresenta maior capacidade de retardo do fármaco do que a etilcelulose. A liberação ótima do metronidazol foi observada na formulação contendo apenas goma xantana a 30% e 40%, demonstrando que a presença de goma xantana retardava a liberação inicial de drogas dos comprimidos devido ao alto inchaço, o que os tornava mais vulneráveis à digestão pelas enzimas microbianas do cólon (JACKSON; OFOEFULE, 2011).

Butani (2013) formulou comprimidos de matriz multicamadas de venlafaxina usando goma xantana e hipromelose como ingredientes de controle de taxa. A tecnologia de camada de barreira de granulação úmida híbrida foi empregada para a preparação de comprimidos de liberação controlada. A goma xantana foi usada nas camadas de barreira enquanto hipromelose foi usada na camada do meio. Os resultados dos estudos de liberação *in vitro* mostraram que ele pode fornecer ação sustentada por 24 horas. Conseqüentemente, os autores concluíram que o estouro do comprimido em pontos de tempo iniciais pode ser controlado pela adição de goma xantana.

A goma xantana é utilizada como agente formador de filme. Drumond e Stegeman (2020) utilizaram de agentes indutores de deslizamento e agente formador de filme, no caso a goma xantana. Os materiais de revestimento de filme compostos de goma xantana/polietilenoglicol 1500/cera de carnaúba/lauril sulfato de sódio demonstraram características de deslizamento aprimoradas.

Além disso, a goma xantana tem potencial na redução dos efeitos adversos de determinados medicamentos. Por ser um dos efeitos adversos do orlistat a

produção de fezes gordurosas e oleosas, Kim *et al.* (2020) desenvolveram uma forma de dosagem oral de orlistat para o tratamento da obesidade com efeitos adversos reduzidos, utilizando a goma xantana como um agente de aprisionamento de óleo, demonstrando que a coadministração de minicomprimidos de orlistat e minicomprimidos de goma xantana apresentam perfil de liberação do medicamento semelhante comparados as cápsulas de liberação imediata (Xenical®), além disso, os efeitos anti-obesidade são semelhantes aos das cápsulas de Xenical®, e resultou em fezes menos oleosas, podendo ser considerada um tratamento antiobesidade com redução dos efeitos adversos.

2.2.5.2 Forma de dosagem oral líquida

A goma xantana é amplamente utilizada como agente de suspensão e estabilizador em suspensão devido às suas propriedades de segurança em aplicações de alimentos e medicamentos. Além disso, é solúvel em água e pode fornecer viscosidade suficiente em baixa concentração.

Devrim, Bozkir, Canefe (2011) desenvolveram e avaliaram a suspensão reconstituível de microesferas carregadas com ibuprofeno usando polímero acrílico em que a técnica de difusão de solvente foi empregada para microesferas, no qual a goma xantana foi usada como um agente de suspensão. Eles investigaram propriedades específicas, incluindo ângulo de repouso, redispersibilidade, propriedades reológicas, valor de pH, estudos de liberação de drogas e volume de sedimentação. Os estudos do ângulo de repouso revelaram que todo o pó da suspensão preparado tinha um ângulo inferior a 30 graus, o que indicava que o pó tinha boas propriedades de fluxo. E demonstraram que a goma xantana em uma concentração de mais de 0,6% mostrou estabilidade na suspensão, mesmo depois de repousar por 10 dias longos. Além disso, nenhuma alteração foi encontrada na viscosidade da solução de xantana entre pH 1 e 13. Assim, o autor concluiu que a suspensão estável de microesferas carregadas com ibuprofeno foi preparada com sucesso usando 0,6% p/v de goma xantana em pH 3,6.

Roopa, Bhat e Dakshima (2015) desenvolveram e avaliaram uma suspensão antiácido e antiúlcera contendo medicamentos fitoterápicos. Extratos de ervas de *Glycyrrhiza glabra*, *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica*, *Emblica Officinalis* e

Turbinella rapa foram usados juntos como ingredientes ativos na suspensão. O processo de maceração a frio foi empregado para a obtenção do extrato de fitoterápicos. Diferentes concentrações de goma xantana foram utilizadas e diversos parâmetros foram avaliados, ou seja, redispersibilidade, volume de sedimentação, pH e viscosidade foram avaliados. Todos os lotes apresentaram boa redispersibilidade e alto volume de sedimentação, sendo o pH da suspensão básico, ou seja, 8,2. Os autores concluíram que a suspensão contendo 0,3% de goma xantana junto com os fitoterápicos em pó apresentou melhor consistência e redispersibilidade.

Kim, Jun e Lee (2020) formularam geleias para administração oral como formas de dosagem alternativas aos comprimidos convencionais para melhorar a palatabilidade e aderência para pacientes pediátricos e geriátricos. Para avaliar o efeito da formulação de gelatina na biodisponibilidade de medicamentos para resfriado, dois tipos de geléias foram preparados para uma combinação de dose fixa de acetaminofeno, maleato de clorfeniramina, bromidrato de dextrometorfano e cloridrato de dl-metilefedrina contendo carragenina e goma de alfarroba com e sem goma xantana. Os resultados demonstraram biodisponibilidades diferentes, no entanto, a geléia pode ser uma formulação centrada no paciente com biodisponibilidade comparável ao xarope.

Ciric *et al.* (2021) avaliaram o efeito do procedimento de aprisionamento de um fármaco pouco solúvel em água (ibuprofeno) nos desempenhos físico-químicos e de liberação de fármacos de complexos de polieletrólito de quitosana/xantana (PECs) para atingir a liberação controlada do fármaco como objetivo final. E, concluíram que PEC preparado em pH 4,6, ibuprofeno aprisionado antes da mistura de polímeros na proporção de massa de quitosana para xantana 1: 2 forneceu a liberação controlada do fármaco por cinética de ordem zero, com alto rendimento e eficiência de aprisionamento do fármaco (CIRIC *et al.*, 2021).

2.2.5.3 Administração oftálmica do medicamento

Como a aplicação de gel *in situ* ou dispersão viscosa ajuda a melhorar o tempo de residência, também o uso de polímeros mucoadesivos na composição também oferece vantagens semelhantes. A mucoadesão é o fenômeno que une dois

materiais gerenciando as forças interfaciais entre eles para aumentar o tempo de retenção da substância ativa e prolongar o efeito terapêutico. É uma abordagem significativa que supera certas desvantagens da entrega de drogas tradicionais, como a ligação com a proteína lacrimal, renovação da lágrima, baixa penetração pré-córnea e absorção não efetiva.

Ceulemans e sua equipe investigaram o papel da goma xantana em uma forma de dosagem líquida oftálmica e também determinaram sua interação com a mucina. Eles também examinaram o efeito da concentração de polímero, concentração de mucina, sonificação/fervura na interação entre mucina e goma xantana. O efeito dos estudos de sonificação revelou que a dispersão de 0,2% de goma xantana não demonstra qualquer interação, enquanto a dispersão de 1% de goma xantana mostrou uma interação clara (CEULEMANS; VINCKIER; LUDWIG, 2002). A alteração de certos fatores físico-químicos da goma xantana, como concentração, conformação molecular, massa molecular, impõe impacto significativo no comportamento mucoadesivo do polímero com mucina (MANN; CAMPBELL; TIGHE, 2016).

Millazzo *et al.* (2006) demonstraram o efeito da goma xantana e do hialuronato de sódio na cicatrização de feridas na córnea após ceratectomia fotorrefrativa (cirurgia refrativa a laser para corrigir miopia, hipermetropia e astigmatismo). Eles formularam um gel oftálmico que consiste em 1% de goma xantana e 0,15% de hialuronato de sódio. Os resultados do estudo revelaram que a goma xantana e o hialuronato de sódio foram altamente eficazes na cicatrização de feridas na córnea em 3 dias e a cicatrização completa do olho foi realizada em 9 dias.

Faraldi *et al.* (2012) investigaram o efeito de um gel ocular contendo hialuronato de sódio e goma xantana com a adição de antibiótico netilmicina para o tratamento de abrasões corneanas pós-traumáticas. Os pacientes foram divididos em dois grupos nos quais os pacientes do grupo A tratados com um adesivo oclusivo por 12 horas com uma gota adicional de um colírio contendo 1% de goma xantana e 0,3% de netilmicina, enquanto o grupo B foi tratado com um adesivo oclusivo com uma gota de uma pomada oftálmica contendo 0,3% de netilmicina. Os resultados do estudo revelaram que a administração de gel para os olhos contendo goma xantana foi capaz de diminuir o tempo com adesivo oclusivo.

É possível reduzir a concentração de poloxamero-407 nas formulações sem comprometer a capacidade de gelificação *in situ* e aumentar o tempo de liberação de fármacos, a adição de goma xantana e goma guar na proporção de 3:7 é capaz de converter a solução de poloxamero-407 em gel abaixo da temperatura corporal em concentrações de poloxamero-407 abaixo de 18%, demonstrando que a combinação dos 3 compostos melhoram a capacidade de reter drogas de administração oftálmicas (BHOWMIK *et al.*, 2013).

Em preparações oftálmicas, a viscosidade de até 20 milipascoal segundo (mPa.S) é considerado ótimo e tolerante. E, a baixa concentração da goma xantana segue relação linear com a viscosidade em baixas concentrações na faixa de até 1,0%. E, em concentrações mais altas acima de 1,0%, a dispersão aquosa de goma xantana mostra consistência semelhante a gel no estado normal. Além disso, a goma xantana é considerada um biopolímero ideal para liberação controlada, estabilizante para emulsões e suspensões, como potencializador de dissolução e melhora a biodisponibilidade de preparações oftálmicas (BATHIA *et al.*, 2020).

Um estudo mais recente demonstra que preparações oftálmicas contendo linezolid e goma xantana apresenta boa tolerância ocular *in vitro/in vivo*, além de um tempo prolongado de residência na superfície ocular após instilação tópica e permeação ocular comparados a solução oftálmica sem goma xantana. Além disso, os efeitos contra a infecção bacteriana ocular é mais viável com melhora dos sintomas clínicos, diminuição da contagem de unidades formadoras de colônia na córnea e diminuição da atividade da mieloperoxidase na córnea (ZHANG *et al.*, 2021).

2.2.5.4 Administração bucal de medicamentos

A administração bucal de medicamentos está se tornando mais importante, pois é uma abordagem alternativa para as vias oral e parenteral. Além disso, a cavidade bucal é facilmente acessível aos pacientes para autoadministração da dosagem. A goma xantana foi considerada adequada para administração bucal de drogas. A goma xantana pode ser usada como um potencial modificador de liberação de droga, bem como um polímero mucoadesivo para fazer adesivos bucais e comprimidos com sucesso. Shiledar, Tagalpallewar e Kokare (2014) formularam

adesivos bucais mucoadesivos de bicamada baseados em goma xantana com zolmitriptano. Eles realizaram vários estudos, como índice de inchaço, força mucoadesiva e liberação de drogas *in vitro*. Estudos revelaram que 43,15% da droga foi liberada em 15 minutos e, em seguida, mostrou uma liberação sustentada por 5 horas.

Laffleur e Michalek (2017) estudaram a aplicação de goma xantana no tratamento da sialorréia que é uma doença bucal em que o fluxo salivar aumenta devido ao reflexo salivar excessivo. A goma xantana foi modificada por um método químico e mucoadesividade na mucosa bucal e estudos de captação de vapor, erosão e captação de água foram realizados. Os resultados do experimento demonstraram que a goma xantana modificada mostrou 1,5 vezes mais capacidade de absorção de água em comparação com a goma xantana simples. Além disso, houve uma redução de 2,61% da saliva quando a goma xantana modificada foi usada em contraste com outra que mostrou apenas 1,54% de redução.

Mais recentemente 2 estudos abordam o uso da goma xantana em preparações bucais. Diaz-Salmeron *et al.* (2021) formulou um gel hidrofóbico com acetato de dexametasona contendo diferentes agentes mucoadesivos, como carbômero, alginato de sódio ou goma xantana, com objetivo de melhorar a interação com mucinas presentes na mucosa da superfície bucal. A goma xantana mostrou-se como o melhor agente, prolongando o tempo de retenção do hidrogel em até 45 min. Além disso, a goma xantana foi encontrada como uma matriz polimérica relevante que controla a liberação do fármaco por processos de difusão e intumescimento, a fim de atingir a concentração terapêutica por períodos de tempo prolongados (DIAZ-SALMERON *et al.*, 2021).

Outro estudo demonstrou que comprimidos bucais mucoadesivos à base de ciclodextrina e goma xantana, aumentam a solubilidade do resveratrol e elimina o metabolismo entero-hepático, sendo, portanto um sistema de entrega de resveratrol promissor e recomendado para aumentar a eficácia do tratamento em muitas doenças, particularmente a periodontite (PAZKOWSKA-WALENDOWSKA *et al.*, 2021).

2.2.5.5 Distribuição de medicamentos tópicos

Os sistemas convencionais de distribuição de medicamentos tópicos fornecem principalmente efeitos locais, em vez de sistêmicos. Uma das principais limitações associadas à formulação tópica é sua permeabilidade através do estrato córneo.

A goma xantana tem sido utilizada como uma base de gelificação para várias preparações tópicas convencionais e baseadas em nanocarreadores e fornece um gel uniforme com boa espalhabilidade. Bhaskar *et al.* (2009) formularam duas nanopartículas lipídicas diferentes de flurbiprofeno para administração transdérmica de fármacos usando a técnica de emulsificação a quente. Esses nanocarreadores lipídicos foram incorporados ao gel de goma xantana. Estudos *in vivo* do gel projetado demonstraram permeação e biodisponibilidade melhoradas. Além disso, as formulações de gel mostraram liberação sustentada por 24 horas.

Os lipossomas são veículos esféricos preparados artificialmente feitos de bicamada lipídica que podem ser usados para distribuição de hidrofóbico e hidrofílico, no qual o conteúdo dos lipossomas é protegido de enzimas, radicais livres, sucos digestivos com a ajuda da barreira lipofílica ao redor do conteúdo, no entanto, a estabilidade dos lipossomas em solução é algumas vezes afetada, o que pode ser superado pelo uso de polímeros adequados.

Nesse contexto, Manca *et al.* (2011) desenvolveram novas micropartículas para liberação de fármacos aos pulmões por meio do revestimento de lipossomas com complexos polieletrólíticos de quitosana-xantana para obtenção de quitossomas, no qual observou que a formulação lipossomal de rifampicina para liberação pulmonar apresentou efeito positivo pelo revestimento do lipossoma com complexo polieletrólito formado por goma xantana e quitosana.

Recentemente, a distribuição tópica baseada em nanocarreadores foi preparada com permeabilidade aumentada em comparação com a formulação tópica convencional. Além disso, essas formulações atingem concentração terapêutica dentro de um período de tempo razoável, juntamente com ação farmacológica terapêutica (GUPTA; AGRAWAL; VYAS, 2012).

Em um estudo também foi relatado que o gel viscoelástico formado pela interação sinérgica das misturas de goma xantana e goma guar pode levar à estabilização de partículas de ferro em micro e nano escala (XUE; SETHI, 2012)

Pooja *et al.* (2014) investigaram o uso da goma xantana como agente redutor na síntese de nanopartículas de ouro. Estas nanopartículas estão envolvidas na entrega de drogas por causa de seu tamanho e liberação eficiente de drogas direcionadas. Verificou-se que a partícula de ouro sintetizada com goma xantana era atóxica e biocompatível no estudo de hemólise. Eles também mostraram alta carga de drogas, estabilidade e citotoxicidade aumentada em células de câncer de pulmão.

Em outro trabalho de pesquisa, Mishra e Sahoo (2018) desenvolveram um hidrogel de goma xantana de liranaftato baseado em microemulsão. O principal objetivo da formulação deste hidrogel foi aumentar a permeação do antifúngico. Cerca de 1,5% p/p de goma xantana foi usado na formação de um hidrogel. Os resultados do estudo de retenção da pele da formulação projetada mostraram capacidade de retenção de drogas seis vezes maior do que a solução de liranaftato saturada. Os estudos de sensibilidade da pele não indicaram sinais de irritação ou eritema.

Os niossomas são um sistema de transporte de fármaco emergente que é do tipo vesicular quase semelhante ao lipossoma em estrutura mas superior aos lipossomas em estabilidade e são baratos. Eles contêm a região hidrofílica e hidrofóbica onde drogas hidrofóbicas e hidrofílicas podem ser incorporadas e distribuídas aos locais-alvo. Shinde e Kinojiya (2014) formularam um gel niossômico de *serratiopeptidase* usando goma xantana. Os resultados mostraram boa estabilidade física e espalhabilidade na formulação contendo goma xantana em comparação com a formulação sem goma xantana. Isso indicou que a goma xantana pode ser usada com sucesso como um agente gelificante com a ajuda de dimetilsulfóxido, ou seja, intensificador de permeação na formação de gel niossômico de *serratiopeptidase*.

Chen, Alexander e Baki (2016) formularam creme e gel formulados consistindo de zinco e cobre isoladamente ou em combinação, utilizando a goma xantana na preparação de creme e gel. As características físicas de ambas as formulações, incluindo viscosidade, espalhamento e estabilidade, mostraram a adequação da goma xantana na preparação tópica.

2.2.5.6 Entrega avançada de drogas

O tamanho das nanopartículas varia de 1 a 100 nm, o que ajuda essas pequenas partículas a serem facilmente absorvidas. Essas nanopartículas prendem ou encapsulam as moléculas do fármaco evitando sua degradação.

Deshmukh *et al.* (2009) relataram que o uso de gomas hidrofílicas como goma xantana e goma de alfarroba auxiliou no retardo da liberação do fármaco e na extensão do tempo de liberação do fármaco (diclofenaco de sódio) em microesferas de alginato de cálcio formadas pelo método de gelificação ionotrópica. A eficácia do aprisionamento do fármaco de toda a formulação estava na faixa de 90,6 - 98,9%. A eficácia do aprisionamento do fármaco das microesferas aumenta com o aumento da concentração de gomas hidrofílicas. As microesferas contendo 2,5% de goma de alfarroba: goma xantana (6: 4) mostram 98,8% de liberação do medicamento.

A entrega de novos medicamentos é baseada em dois mecanismos, um é físico e outro é bioquímico. O mecanismo físico consiste em erosão, osmose, dissolução e difusão, enquanto o mecanismo bioquímico inclui anticorpos monoclonais, lipossomas e sistemas de vetores. Além disso, as micropartículas são feitas de polímeros insolúveis ou biodegradáveis solúveis (REDDY; SWARNALATHA, 2010).

Harika *et al.*(2011) formularam e avaliaram microesfera de lamivudina utilizando polímeros naturais, ou seja, goma xantana e goma de guar. A técnica de evaporação do solvente foi utilizada para a preparação das microesferas. Determinação do tamanho de partícula, estudos de estabilidade, estudos de compatibilidade e estudos de liberação de drogas *in vitro* foram realizados. Estudos de liberação de drogas revelaram que a formulação contendo uma concentração maior de polímero apresentou taxa de liberação diminuída e liberação sustentada por até 24 horas. As descobertas dos estudos mostraram que as microesferas contendo goma xantana eram ásperas, esféricas discretas, brilhantes e porosas. As características de superfície desses nanocarreadores mostraram que a xantana pode ser explorada no futuro para várias drogas.

Bhattacharya *et al.* (2013) ao prepararem e avaliarem *in vitro* microesferas poliméricas superabsorventes facilitadas por goma xantana para liberação sustentada de ciprofloxacino, relataram que a goma xantana e o álcool polivinílico quando reticulados, uma rede tridimensional de polímero interpenetrante é formada,

que se exibiu como um candidato potencial na distribuição de fármaco em um padrão de liberação sustentada. A liberação do medicamento seguiu um modo não-Fickiano de liberação do medicamento.

Microesfera mucoadesiva de cloridrato de metformina foi preparada com diferentes concentrações de goma xantana e goma de guar usando o método de gelificação iônica. A microesfera projetada mostrou liberação do fármaco de até 94,96% e 92,98% ao final de 10 horas, o que indicou potencial de liberação controlada e prolongada de goma xantana. Os resultados dos estudos de estabilidade revelaram que a formulação contendo 93,72% e 95,94% era estável até 3 meses durante o armazenamento, sem quaisquer alterações físicas (NETHAJI *et al.*, 2016).

2.2.5.7 Administração de drogas no cérebro

A via intranasal é considerada uma via alternativa para a distribuição de drogas no cérebro. É uma via de administração não invasiva. Ele também pode contornar a barreira hematoencefálica, que é o obstáculo mais difícil de superar para levar a droga ao cérebro. A eliminação mucociliar pode ser prevenida com a ajuda das propriedades mucoadesivas da goma xantana, que podem prolongar o tempo de contato entre a camada mucosa e a formulação.

Samia, Hanan e Kamal (2012) formularam um nanoemulgel mucoadesivo de carbamazepina para direcionar o cérebro através da mucosa olfatória. Nesta formulação, 0,1% de goma xantana foi usado como um polímero mucoadesivo aniônico. Foram realizados estudos de liberação de fármaco *in vitro*, mucoadesão e tamanho de gotículas de óleo. As descobertas do estudo de liberação *in vitro* demonstraram que a goma xantana pode ser uma escolha melhor como mucoadesivo natural e polímero de controle de taxa para sistemas de entrega de alvos cerebrais via mucosa olfatória.

Lipossomas mucoadesivos carregados com curcumina revestidos com goma xantana foram investigados para entrega eficiente ao cérebro através do nariz. O método de dispersão de solvente foi empregado para a preparação de lipossomas usando goma xantana como um polímero mucoadesivo e lecitina de soja e colesterol como lipídeo sólido. Vários estudos foram realizados, como determinação do

tamanho de partícula, mucoadesão, liberação de fármaco *in vitro*, estudo histopatológico e permeação *ex vivo*. A distribuição mais elevada do fármaco a partir dos lipossomas foi observada no cérebro, ou seja, aproximadamente 1240 ng em contraste com a solução do fármaco que mostrou 65 ng. Assim, pode ser postulado que os lipossomas revestidos com goma xantana ou outros nanocarreadores têm o potencial de entregar drogas de forma eficiente no cérebro por via nasal (SAMUDRE *et al.*, 2015).

2.2.5.8 Cicatrização de feridas

A interrupção da estrutura normal de uma célula da pele é definida como uma ferida. Uma das respostas típicas que todos experimentam após a ocorrência de uma lesão é uma resposta normal de reparo. Basicamente, as feridas são de dois tipos, ou seja, feridas agudas e feridas crônicas. Uma ferida aguda é aquela que cicatriza completamente em 8 a 12 semanas com cicatrizes mínimas, enquanto a ferida crônica não pode cicatrizar completamente em 12 semanas e pode ocorrer novamente. A principal razão para a recorrência de feridas crônicas é diabetes, infecção persistente, tratamento primário deficiente, etc. Os diferentes estágios da cicatrização de feridas são hemostasia, inflamação, migração e maturação. Todo esse processo de cicatrização de feridas dura 1 mês e, muitas vezes, essas fases se sobrepõem.

Em outro estudo de Reiss e outros (2010), feridas de 6 mm de tamanho foram produzidas nas costas de camundongos C57BL. Essas feridas criadas foram tratadas com MMP-9 e medidas diariamente. Outros tecidos foram examinados por imunohistoquímica, proteína C reativa (PCR) em tempo real e densitometria. Os resultados do estudo revelaram que até 7 dias feridas 12% maiores foram encontradas no grupo injetado com MMP-9 em comparação com o controle. No geral, os autores concluíram que quando o nível de MMP-9 é elevado na ferida, isso pode levar a um retardo na cicatrização.

Juris *et al.* (2011) desenvolveram uma estrutura de pele de hidrogel a partir de misturas de polissacarídeos (goma xantana e goma konjac). Este hidrogel preparado tem potencial para cumprir a desejada função da pele artificial, sendo biocompatível

com as células da pele o que auxilia na cicatrização de queimaduras. Os resultados do estudo revelaram que 83,4% do hidrogel degradaram-se em 28 dias.

Huang *et al.* (2017) formularam uma nanopartícula de prata incorporada em filme baseado em goma xantana para aumentar a propriedade antimicrobiana do biomaterial. Eles desenvolveram um filme transparente usando goma xantana reticulado e ácido cítrico para tratar e proteger a ferida. Vários testes de inibição bacteriana e aplicação de curativo em feridas infectadas com *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina foram realizados para determinar o efeito antibacteriano *in vitro* e *in vivo*. A partir de estudos antibacterianos *in vitro*, verificou-se que, quando nanopartículas de prata foram incorporadas ao filme à base de xantana, apresentou maior zona de inibição em comparação ao filme sem nanopartículas de prata. Portanto, os autores concluíram que o biofilme à base de xantana contendo nanopartículas de prata tem potencial para tratar infecções de feridas.

Merlusca *et al.* (2016) formularam um sistema de liberação oral de liberação controlada de fármaco usando complexo hidrofílico de xantana-quitosana que atua como um protetor contra feridas causadas por neomicina. Vários estudos foram realizados, ou seja, análise de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR) e estudo *in vivo* em ratos Wistar. A complexação entre os grupos amino da quitosana e um grupo aniônico da xantana resulta na formação de um hidrogel. Os resultados dos estudos *in vivo* revelaram que nenhum ganho de peso significativo foi encontrado em ratos tratados com complexo de neomicina-xantanquitosana, ao passo que, quando os ratos foram tratados com neomicina apenas, diminuiu o peso. Além disso, nenhuma mudança significativa nos parâmetros bioquímicos foi observada quando o complexo foi administrado.

Pagano *et al.* (2021) desenvolvem filmes bioadesivos obtidos a partir de uma mistura dos biopolímeros goma xantana e hidrogéis de sal de sódio do ácido algínico para uso tópico de picnogenol no tratamento de feridas. O filme apresentou propriedades mecânicas adequadas, como alta deformabilidade, sugerindo fácil adaptabilidade a qualquer tipo de superfície, com facilidade de adesão à pele e de absorver os exsudados da ferida. E, ensaios *in vitro* demonstraram que os filmes desenvolvidos são ativos contra *S. pyogenes*, *S. aureus* e *E. faecalis*. Além disso, devido a propriedade de liberação sustentada do picnogenol da formulação esta pode ser aplicada uma vez ao dia, permitindo uma proteção completa da área

lesada e promovendo a cicatrização também por estimular o crescimento dos queratinócitos.

2.2.5.9 Adesivos dérmicos

A administração transdérmica de medicamentos é conveniente, segura e também pode eliminar vários perfis de dosagem. Os adesivos transdérmicos são de natureza adesiva e podem ser facilmente aderidos à pele. A principal vantagem dos adesivos transdérmicos em relação à injeção intravenosa é a queixa do paciente e é relativamente indolor. Ele pode entregar a droga na circulação sistêmica através da pele a uma taxa predeterminada. A goma xantana tem sido explorada como polímero de liberação controlada em adesivos dérmicos (ABU- HUWAIJ *et al.*, 2011; GORLE; PAWARA; ACHALIYA, 2017).

Abu- Huwajj *et al.* (2011) formularam adesivos mucoadesivos carregados de nicotina usando goma xantana, e carbopol-934 e etilcelulose foi usado como camada de suporte. Os adesivos fabricados mostraram comportamento de intumescimento, propriedades adesivas, interação fármaco-polímero, espessura, variação de peso e liberação de fármaco aceitáveis. Os *patches* baseados em goma xantana demonstraram um lançamento inicial rápido seguido por um lançamento estendido de até 10 horas. Além disso, nenhum efeito significativo da carga de droga na força de mucoadesão foi observado em adesivos contendo goma xantana. Os estudos acima e muitos outros indicaram a adequação da goma xantana em adesivos transdérmicos. Além disso, pode ser explorado com a combinação de outros polímeros

Gorle, Pawara e Achaliya (2017) formularam um *patch* de matriz de paracetamol usando misturas de polímeros e plastificante. E, a goma xantana foi usada como um polímero retardador de liberação. A formulação preparada foi caracterizada quanto ao teor de fármaco, absorção, espessura, adesão, variação de peso, estudo de permeação *in vitro* e resistência ao dobramento. Os resultados do estudo de liberação *in vitro* sugeriram que, com um aumento na concentração de goma xantana, a taxa de liberação diminui. Os adesivos baseados em goma xantana mostraram a liberação prolongada do medicamento (98,65%) ao final de 12 horas,

portanto, diminui a frequência de administração, menos dosagem, melhor adesão do paciente e redução da toxicidade sistêmica.

2.2.5.10 Entrega nasal de medicamentos

A via nasal é considerada uma via alternativa para a entrega de baixa biodisponibilidade de medicamentos. Uma nova combinação de goma xantana e goma guar foram usadas para preparar as inserções nasais e o efeito da proporção da mistura de goma xantana e goma guar na liberação da droga (metoclopramida) de inserções nasais gelificantes *in-situ* e em outras propriedades de inserção, como potencial de bioadesão e absorção de água. A melhor formulação de insertos nasais contendo goma xantana e goma guar na proporção de 1:5 apresentou boa liberação (91,83%) e bioadesão que pode resultar em aumento do tempo de residência nasal. Portanto, o uso da goma xantana na residência prolongada da formulação do medicamento na cavidade nasal é importante para o aumento da administração intranasal do medicamento (DEHGHAN; GIRASE, 2012).

A via nasal é considerada a passagem mais adequada por apresentar grande área superficial e epitélio altamente vascularizado. Saudagar e Badhe (2016) formularam gel nasal de loratadina pH dependente *in situ*. Eles prepararam nove formulações diferentes usando diferentes proporções de polímeros sensíveis ao pH de goma xantana e carbopol 934. Diferentes parâmetros foram avaliados como pH, clareza, estudo reológico, estudos de estabilidade e liberação de droga *in vitro*. A formulação contendo 0,2% de goma xantana mostrou liberação sustentada do fármaco por 8 horas.

Paul, Fathima e Nair (2017) estudaram gel mucoadesivo *in situ* carregado de lamotrigina para o tratamento de epilepsia usando uma solução polimérica de goma xantana e goma de gel. Vários estudos como liberação de droga *in vitro*, histopatológico e permeação *ex vivo* mostraram a adequação da goma xantana como mucoadesivo para entrega nasal com excelente aceitabilidade, não irritação e segurança. Assim, concluiu-se que o uso de goma xantana na formulação aumenta a mucoadesão e o tempo de residência, além de aumentar a propriedade de gelificação da formulação.

Srivastava e Singh (2017) formularam um gel nasal termorreversível *in situ* para o tratamento da rinite alérgica. Extratos de ervas de Moringa olifera e Embelia ribes foram usados como ingredientes ativos na formulação. O gel nasal *in situ* foi preparado usando uma concentração diferente de goma xantana com PF127 (10% p / p). A formulação preparada foi caracterizada por estudos mucoadesivos, viscosidade, teor de fármaco, temperatura de gelificação e estudos de irritação. Estudos de força de gel mostraram que a adição de goma xantana ao PF 127 confere maior força de gelificação. Assim, os autores concluíram que a viscosidade da formulação aumenta com o aumento da concentração de goma xantana ou carbopol, bem como esses polímeros prolongam marcadamente o tempo de residência do fármaco na cavidade nasal.

Menzel *et al.* (2017) estabeleceram um novo excipiente polimérico para formas farmacêuticas nasais líquidas com propriedades de mucoadesão melhorada, aumento de viscosidade e estabilidade à oxidação em solução, para tal, o ácido 2-mercaptocotínico foi primeiro acoplado a l-cisteína por reação de troca de dissulfeto e após a purificação diretamente ligado à estrutura polimérica da goma xantana por formação de ligação amida mediada por carbodiimida. As investigações reológicas de misturas de muco de polímero revelaram uma mucoadesão aumentada em 1,7 e 2,5 vezes de xantana totalmente pré-ativada (Xan-Cys-MNA) em comparação com xantana tiolada (Xan-Cys) e xantana não modificada (Xan). E, a goma xantana totalmente pré-ativada parece ser um excipiente promissor não apenas para substâncias de ação local, mas também para melhorar a biodisponibilidade da liberação sistêmica do fármaco.

Nas próximas seções (2.2.6 e 2.2.7) também acrescentou alguns trabalhos pertinentes da utilização da goma xantana na área Farmacêutica e na área de Alimentos Funcionais, áreas estas que também abrangem a grande área do saber do Curso de Bacharel em Farmácia.

2.2.6 Goma Xantana e a Área Cosmética

A goma xantana é usada como agente espessante, estabilizador de emulsão e intensificador de textura em cosméticos e cuidados pessoais. Em água, forma uma estrutura de gel também pode ser usado com outro modificador de viscosidade, como goma de guar, que dá resultados aprimorados. Cao *et al.* (2003) patentearam a goma xantana como fixador na composição cosmética do cabelo. No caso, a goma xantana foi dispersa em água e, em seguida, os componentes restantes, como polímero de condicionamento, componente fixador e outros aditivos, foram misturados. Os resultados do estudo revelaram que a composição contendo goma xantana tratada termicamente apresentou melhor desempenho em comparação com o gel de cabelo de polivinilpirrolidona / carbômero no pente úmido, pente seco, rigidez, etc.

Collin, Bichon, Pays (2003) patentearam a sombra que compreende uma goma xantana, meio aquoso de silicato misto e corante. Devido ao agente gelificante presente na composição, ela permanece homogênea no armazenamento a 45°C por 2 meses. Além disso, devido à sua textura fluida, espalha-se facilmente nas pálpebras e possui excelente poder de permanência. A sombra preparada pode ser removida facilmente.

Um protetor solar foi preparado com goma xantana por Amnuakit e Boonme (2013) apresentou alto fator de proteção solar (FPS) junto com filtros UV orgânicos e inorgânicos. O protetor com a goma xantana foi usado na fase aquosa da formulação para dar maior estabilidade, enquanto o dióxido de titânio e a anisotriazina foram usados como filtros de UV na formulação. Os cremes preparados foram avaliados quanto à viscosidade, estabilidade, pH, aparência física e FPS *in vitro*. Os resultados do estudo de FPS *in vitro* mostraram que uma combinação de filtros UV teve um efeito sinérgico e forneceu mais valor de FPS.

Além disso, Parente *et al.* (2015) formularam hidrogel bioadesivo para aplicação na pele, em que cafeína e goma xantana foram usados como fármaco modelo e polímero secundário. A caracterização foi feita por estudos reológicos, espalhabilidade, adesão, bem como estudos de liberação *in vitro*. Estudos *in vitro* revelaram aproximadamente 80% da droga liberada em menos de 5 horas, enquanto outros estudos físico-químicos ajudaram a selecionar a formulação ideal.

Em outro trabalho de pesquisa, Saharudin, Ahmad, Basri (2016) determinaram o efeito da goma xantana nas propriedades físico-químicas e reológicas do óleo de farelo de arroz. Eles prepararam seis formulações usando o processo de emulsificação. Os estudos de tamanho de gota e potencial zeta revelaram que com um aumento na concentração de goma xantana, o tamanho da gota, bem como seu potencial zeta, também aumentam, enquanto as formulações que não contêm goma xantana mostraram o menor tamanho de gota. O autor concluiu que as propriedades físico-químicas de uma formulação podem ser melhoradas com o uso de goma xantana.

2.2.7 Goma Xantana e a Área de Alimentos Funcionais

A goma xantana é uma goma comestível biossintética amplamente utilizada na indústria alimentar. Atualmente, os aditivos têm sido amplamente utilizados na indústria de panificação. Verificou-se que o consumo de gomas comestíveis como goma de guar e goma xantana reduz o colesterol sérico. Osilesi *et al.* (1985) realizaram o estudo em que indivíduos diabéticos e não diabéticos foram escolhidos para examinar a aceitabilidade do goma xantana (presente em muffins) em sua dieta com uma dose diária de 12 g. Os resultados do estudo revelaram que o consumo de goma xantana em sua dieta diminuiu a pós-carga, bem como a glicose sérica em jejum. Esta investigação sugeriu que o uso de goma xantana na dieta pode ser útil no tratamento inicial do diabetes mellitus.

Kohajdová e Karovicová (2008) examinaram o efeito de hidrocolóides selecionados na qualidade de alimentos cozidos no forno. Quatro formulações foram preparadas para conter diferentes hidrocolóides como goma guar, goma arábica, goma xantana, metil 2-hidroxil etil celulose, e certos parâmetros foram avaliados como tempo de desenvolvimento da massa, índice de tolerância à mistura, grau de amaciamento, capacidade de absorção de água. Além disso, foram avaliadas a dureza do miolo, a avaliação sensorial e a qualidade dos alimentos assados. Estudos de capacidade de absorção de água mostraram que a massa que contém goma xantana absorveu mais água, ou seja, 68,3 devido ao grupo hidroxila presente na estrutura. Além disso, os pães contendo goma de guar foram comparativamente mais macios do que goma xantana durante 72 horas de armazenamento. Assim, foi

concluído pelos autores que a goma guar foi o melhor aditivo em relação ao uso da goma xantana devido à sua capacidade de amaciar e reduzir a firmeza dos produtos de panificação (KOHAJDOVÁ; KARAVICOVÁ, 2008).

E outro estudo, Preichardt *et al.* (2011) investigaram o papel do goma xantana na qualidade de bolos sem glúten para pacientes celíacos. Três formulações foram preparadas com diferentes concentrações de goma xantana. As análises físicas, químicas e sensoriais foram feitas pelos autores. Os resultados revelaram que os bolos formados com goma xantana apresentaram características de qualidade melhoradas, como retardamento do envelhecimento, textura aprimorada e uniforme, bem como aumento do volume específico. Além disso, a aparência física do bolo preparado foi considerada a mesma do bolo controle.

Monteiro (2019) avaliou novos substitutos à maionese tradicional para evitar a contaminação por *Salmonella sp*, utilizando, assim, a proteína do ovo pela proteína do leite de soja e adicionando na formulação desse novo produto, quantidade pequena de 0,2% da goma xantana a fim de intensificar a emulsão e manter as propriedades reológicas necessárias de aceitação desse novo produto. Os resultados se tornaram promissores, pois as propriedades físico-químicas relacionadas a estabilidade térmica e reologia dessa emulsão mostraram resultados similares a maionese tradicional.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A goma xantana é um heteropolissacarídeo bem conhecido obtido do microrganismo *Xanthomonas campestris*; é obtido por meio de um processo de fermentação na presença de sacarose, lactose e outros açúcares. Possui propriedades como diluição por cisalhamento em sistemas aquosos, e sua viscosidade diminui com a aplicação de cisalhamento. A viscosidade também depende de vários fatores como temperatura, concentração de biopolímero, concentração de sais e pH. Como a goma xantana é um biopolímero, é atóxico, não irritante, não inflamatório, inerte, prontamente disponível e possui excelentes propriedades reológicas.

Fácil e alta disponibilidade, excelente biocompatibilidade e capacidade de imitar biologicamente a matriz extracelular natural tornam a goma xantana um

polímero natural versátil para aplicações farmacêuticas, biomédicas, de engenharia de tecidos e cosméticas. É amplamente utilizada nas indústrias farmacêuticas para a preparação de várias formas de dosagem sólidas, semissólidas e líquidas.

Na forma de dosagem sólida, a goma xantana tem sido explorada e usada comercialmente em comprimidos e cápsulas de liberação controlada. Na forma de dosagem oral líquida, a goma xantana é usada para estabilizar, bem como aumentar a viscosidade da forma de dosagem. Recentemente, a goma xantana foi investigada em sistemas avançados de distribuição de drogas, incluindo micropartículas, nanopartículas, lipossomas, resina de troca iônica, adesivos da mucosa bucal, etc., como formador de matriz ou material de revestimento para retardar a liberação de droga ou para ter liberação de droga direcionada. Um período de tempo prolongado. Ele também atua como diluente inerte em géis de inserção nasal com adesivo forte e propriedade retardadora de liberação.

Além disso, também aumenta a biodisponibilidade em muitas formulações de medicamentos, conforme demonstrado por muitos pesquisadores. Sendo notável que a goma xantana continua sendo objeto de estudo em preparações farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

- ABREU, M. M. S. P. **Polímeros condutores: fundamentos e aplicação**. Departamento de Engenharia de Materiais. Universidade de São Paulo, 2010.
- ABU-HUWAIJ, R. et al. Formulation and in vitro evaluation of xanthan gum or carbopol 934-based mucoadhesive patches, loaded with nicotine. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 1, p. 21-27, 2011.
- AHLGREN, J.A.Characterization of Xanthan Gum Degrading Enzymes from a Heat-stable, Salt-tolerant Bacterial Consortium. **Developments in Petroleum Science**, v. 39, p. 55-63, 1993.
- AHMAD, N. H.; MUSTAFA, S.; CHE MAN, Y. B. Microbial polysaccharides and their modification approaches: a review. **Int J Food Prop**, v. 18, n. 2, p. 332-347, 2015.
- ALHALMI, A. et al. Xanthan gum: its biopharmaceutical applications: an overview. **World J Pharm Pharmaceutic Sci**, v. 7, n. 1, p. 1536-1548, 2017.
- ALICE. **Sistema de Análise das Informações de Comércio Exterior**. 2010.
- ASGHAR, L.F.; CHURE, C.B.; CHANDRAN, S., Colon specific delivery of indomethacin: effect of incorporating pH sensitive polymers in xanthan gum matrix bases, **AAPS PharmSciTech.**, v. 10, p. 418-29, 2009.
- BHASKAR, K. et al. Lipid nanoparticles for transdermal delivery of flurbiprofen: formulation, in vitro, ex vivo and in vivo studies. **Lipids Health Dis**, v. 8, n. 1, p. 1-6, 2009.
- BHATTACHARYA, S.S. et al. Preparation and in vitro evaluation of xanthan gum facilitated superabsorbent polymeric microspheres, **Carbohydr. Polym.**, v. 98, p. 64-72, 2013.
- BHATIA, S. et al. Pharmaceutical applications of xanthan gum in ophtalmic. **J.Pharm. Tech. Res. Management**, v. 8, n. 1, p. 15-20, 2020.
- BERGMANN, D.; FURTH, G.; MAYER, C. Binding of bivalent cations by xanthan in aqueous solution. **Int J Biol Macromol**, v. 43, n. 3, p. 245-51,2008.
- BHOWMIK, M. et al. Effect of xanthan gum and guar gum on in situ gelling ophthalmic drug delivery system based on poloxamer-407. **Int J Biol Macromol**, v. 62, p. 117-123, 2013.
- BRANDÃO, L. V. et al. Produção de goma xantana obtida a partir do caldo de cana. **Food Science and Technology**, v. 28, p. 217-222, 2008.
- BRANDÃO, L. V.; ESPERIDIÃO, M. C. A.; DRUZIAN, J. I. Utilização do soro de mandioca como substrato fermentativo para a biosíntese de goma xantana: viscosidade aparente e produção. **Polímeros**, v. 20, n. 3, p. 175-180, 2010.

BUTANI, S. B. Development and optimization of venlafaxine hydrochloride sustained release triple layer tablets adopting quality by design approach. **Pharmacol Pharm**, v. 4, n. 3, p. 9-16, 2013.

CADMUS, M. C. et al. Syntetic media for production of quality xanthan gum in 20 liter fermentors. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 20, n. 7, p. 1003-1014, 1978.

CAPLOW, M.; JENCKS, W. P. The effect of substituents on the deacylation of benzoyl-chymotrypsins. **Biochemistry**, v. 1, n. 5, p. 883-893, 1962.

CEULEMANS, J.; VINCKIER, I.; LUDWIG, A. The use of xanthan gum in an ophthalmic liquid dosage form: rheological characterization of the interaction with mucin. **J Pharm Sci**, v. 91, n. 4, p. 1117-1127, 2002.

CHEN, M. X.; ALEXANDER, K. S.; BAKI, G. Formulation and evaluation of antibacterial creams and gels containing metal ions for topical application. **J Pharm**, v. 1, p. 1-19, 2016.

CIRIC, A. et al. Effect of ibuprofen entrapment procedure on physicochemical and controlled drug release performances of chitosan/xanthan gum polyelectrolyte complexes. **Int J Biol Macromol**, v. 167, p. 547-558, 2021.

COSTA, M. R. M. F. et al. Produção de Goma Xantana a partir de Soro de Leite. **Blucher Chemical Engineering Proceedings**, v. 1, n. 2, p. 1319-1326, 2015.

COSTA, S. N. O.; PINHO, A. S.; SANTOS, E. D. A. Caracterizaçãp física, química e biológica da goma xantana comercial. **Revista de Engenharia da Faculdade Salesiana**, n. 10, p. 25-30, 2019.

DEHGHAN, M. H.; GIRASE, M. Freeze-dried Xanthan/Guar Gum Nasal Inserts for the Delivery of Metoclopramide Hydrochloride. **Iran J Pharm Res**, v. 11, n. 2, p. 513-521, 2012.

DEVIRIM, B.; BOZKIR, A.; CANEFE, K. Formulation and evaluation of reconstitutable suspensions containing ibuprofen-loaded Eudragit microspheres. **Acta Pol Pharm**, v. 68, n. 4, p. 593-599, 2011.

DESHMUKH, V. N. *et al.* Formulation, Optimization and Evaluation of Controlled Release Alginate Microspheres Using Synergy Gum Blends. **Res. J. Pharm. Tec.**, v. 2, p 324-327, 2009.

DHIVYA, C. *et al.* A review on development of fermentative production of curdlan. **International Journal of ChemTech Research**, v. 6, n. 5, p. 2769-2773, 2014.

DHOPESHWARKAR, V.; ZATZ, J. L. Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matrix tablets. **Drug DevInd Pharm**, v. 19, n. 9, p. 999-1017, 1993.

DIAZ-SALMERON, R. et al. Mucoadhesive Poloxamer-Based Hydrogels for the Release of HP- β -CD-Complexed Dexamethasone in the Treatment of Buccal Diseases. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 1, p. 117, 2021.

DINIZ, de M.; DRUZIAN, J. I.; AUDIBERT, S. Produção de goma xantana por cepas nativas de *Xanthomonas campestris* a partir de casca de cacau ou soro de leite. **Polímeros**, v. 22, n. 3, p. 278-281, 2012.

DRUZIAN, J. I.; PAGLIARINI, A. P. Produção de goma xantana por fermentação do resíduo de suco de maçã. **Food Science and Technology**, v. 27, n. 1, p. 26-31, 2007.

DRUMONND, N.; STEGEMANN, S. An Investigation into the Relationship between Xanthan Gum Film Coating Materials and Predicted Oro-Esophageal Gliding Performance for Solid Oral Dosage Forms. **Pharmaceutics**, V. 12, N. 12, P. 1241, 2020.

DUBASHYNSKAYA, N. et al. Polysaccharides in Ocular Drug Delivery. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 1, p. 22, 2020.

FARIA, S. **Produção de goma xantana empregando caldo de cana por *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* NRRL B-1495**. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia. 2005. 119 p.

FARALDI, F. et al. A new eye gel containing sodium hyaluronate and xanthan gum for the management of post-traumatic corneal abrasions. **Clin Ophthalmol**, v. 6, p. 727-734, 2012.

FITZPATRICK, P. et al. Control of the properties of xanthan/glucomannan mixed gels by varying xanthan fine structure. **Carbohydr Polym**, v. 92, n. 2, p. 1018-1025, 2013.

FORNARI, R. C. G. **Aproveitamento de soro de queijo para a produção de goma xantana**. 2006. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos). Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões. 2006. 98 p.

FREITAS, F.; ALVES, V. D.; REIS, M.A.M. Advances in bacterial exopolysaccharides: from production to biotechnological applications. **Trends in Biotechnology**, v. 29, n. 8. p. 388-398, 2011.

FUNAHASHI, H. et al. Effects of agitation by flat-bladed turbine impeller on microbial production of xanthan gum. **J Chem Eng Jpn**, v. 20, n. 1, p. 16-22, 1987.

GANESH, G. N. K. et al. Design and development of buccal drug delivery system for labetalol using natural polymer. **Int J Pharm Res Dev**, v. 3, n. 3, p. 37-49, 2011.

GARCIA-OCHOA, F. et al. Xanthan gum: production, recovery, and properties. **Biotechnology Advances**, v. 18, n. 7, p. 549-579, 2000.

GHASHGHAEI, T.; SOUDI, M. R.; HOSEINKHANI, S. Optimization of xanthan gum production from grape juice concentrate using Plackett–Burman design and response surface methodology. **Applied Food Biotechnology**, v. 3, n. 1, p. 15–23, 2016.

GOHEL, M.C. et al. Studies in release behavior of diltiazem HCl from matrix tablets containing (hydroxypropyl) methyl cellulose and xanthan gum, **Boll. Chim. Farm.**, v. 141, p 21-28, 2002.

GOMES, G. V. P. **Otimização da conversão de biomassa de levedura e casca de coco a goma xantana usando a metodologia de superfície de resposta.** 2008. Dissertação (Mestrado). Universidade Federal da Bahia, Escola Politécnica, 2008.

GORLE, A.; PAWARA, I.; ACHALIYA, A. Design development and evaluation of transdermal drug delivery system of antipyretic agent. **Int J Pharma Res Health Sci**, v. 5, n. 4, p. 1743-1749, 2017.

GUMUS, T. et al. Xanthan gum production of *Xanthomonas* spp. isolated from different plants. **Food Sci Biotechnol**, v. 19, n. 1, p. 201-206, 2010.

GUPTA, M.; AGRAWAL, U.; VYAS, S.P. Nanocarrier-based topical drug delivery for the treatment of skin diseases. **Expert Opin Drug Deliv**, v. 9, n. 7, p. 783-804, 2012.

HUANG, J. et al. Evaluation of the xanthan-based film incorporated with silver nanoparticles for potential application in the nonhealing infectious wound. **J Nanomater**, v. 2, n. 4, p. 1-10, 2017.

HARIKA, M. J. et al. Recent development in novel drug delivery systems of herbal drugs. **Int J Green Pharm**, v. 5, n. 2, p. 87-94, 2011.

JACKSON, C.; OFOEFULE, S. Use of Xanthan Gum and Ethylcellulose in Formulation of Metronidazole for Colon Delivery, **J. Chem. Pharm. Res.**, v 3, p. 11-20, 2011.

JAIN, S.; YADAV, S. K.; PATIL, U. K, Preparation and Evaluation of Sustained Release Matrix Tablet of Furosemide using Natural Polymers, **Res. J. Pharm. Tec.**, v. 1, p. 374-376, 2008.

JURIS, S. et al. Biodegradable polysaccharide gels for skin scaffolds. **J Biomater Nanobiotechnol**, v. 2, n. 3, p. 216-225, 2011.

KANG, K.S.; PETTIT, D. J. **Industrial gums.** Polysaccharides and their derivatives. 1993.

KAR, R. et al. Formulation and In vitro characterization of xanthan gum-based sustained release matrix tables of isosorbide-5- mononitrate. **Iran. J. Pharm. Res.**, v. 9, p. 13-19, 2010.

KAVITHA, K.; PUNEETH, K. P.; MANI, T. T. Development and evaluation of Rosiglitazone maleate floating tablets using natural gums. **Int J PharmTech Res**, v. 2, n. 3, p. 1662-1669, 2010.

KHOURYIEH, HA. et al. Influence of mixing temperature on xanthan conformation and interaction of xanthaneguar gum in dilute aqueous solutions. **Food Res Int**, v. 39, n. 9, p. 964-73, 2006.

KHOURYIEH, H.A., et al.. Influence of deacetylation on the rheological properties of xanthan-guar interactions in dilute aqueous solutions. **J Food Sci**, v. 72, n. 3, p. 173-181, 2007.

KIM, S. et al. Anti-obesity effect with reduced adverse effect of the co-administration of mini-tablets containing orlistat and mini-tablets containing xanthan gum: In vitro and in vivo evaluation. **Int J Pharm**, v. 591, p. 119998, 2020.

KIM, K. H.; JUN, M.; LEE, M-K. Bioavailability of the Common Cold Medicines in Jellies for Oral Administration. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 11, p. 1073, 2020

KUMAR, A.; RAO, K. M.; HAN, S. S. Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: a review. **Carbohydr Polym**, v. 180, p. 128-44, 2018.

LANEUVILLE, S. I.; TURGEON, S. L.; PAQUIN, P. Changes in the physical properties of xanthan gum induced by a dynamic high-pressure treatment. **Carbohydr Polym**, v. 92, n. 2, p. 2327-2336, 2013.

LAFFLEUR, F.; MICHALEK, M. Modified xanthan gum for buccal delivery: a promising approach in treating sialorrhea. **Int J Biol Macromol**, v. 102, p. 1250-1256, 2017.

LI, P. et al. Biosynthesis of xanthan gum by *Xanthomonas campestris* LREL1-1 using kitchen waste as the sole substrate. **Carbohydrate Polymers - Journal.**, v. 151, p. 684-691, 2016.

LOPES, B. D. et al. Xanthan gum: properties, production conditions, quality and economic perspective. **J Food Nutr Res**, v. 54, n. 3, p. 185-94, 2015.

LUVIELMO, M. M.; SCAMPARINI, A. R. P. Goma xantana: produção, recuperação, propriedades e aplicação. **Estudos tecnológicos**, v. 5, n. 1, p. 50-67, 2009.

MANN, A.; CAMPBELL, D.; TIGHE, B.J. 2 - The ageing ocular surface: Challenges for biomaterials design and function. In T.V. Chirila & D.G. Harkin (Eds.), **Biomaterials and Regenerative Medicine in Ophthalmology**. 2nd Edition, p. 17-43, 2016.

MACHADO, B. A. S. et al. Mapeamento tecnológico da goma xantana sob o enfoque em pedidos de patentes depositados no mundo entre 1970 a 2009. **Revista GEINTEC-Gestão, Inovação e Tecnologias**, v. 2, n. 2, p. 154-165, 2012.

MANCA, M.L. et al. Liposomes Coated with Chitosan – Xanthan Gum (Chitosomes) as Potential Carriers for Pulmonary Delivery of Rifampicin, **J. Pharm. Sci.**, p. 1-10, 2011.

MENDES, A. C. et al. Microfluidic Fabrication of Self-Assembled Peptide-Polysaccharide Microcapsules as 3D Environments for Cell Culture. **Biomacromolecules**, v. 13, n. 12, p. 4039-4048, 2012.

MENZEL, C. et al. Nasal drug delivery: Design of a novel mucoadhesive and in situ gelling polymer. **Int J Pharm**, v. 51, n. 1-2, p. 196-202, 2017.

MERLUÇA, I. P. et al. xanthan-chitosan complex as a potential protector against injurious effects of neomycin. **Cellulose Chem Technol**, v. 50, n.5-6, p. 577-583, 2016.

MILAZZO, G. et al. Effect of an ophthalmic gel containing xanthan gum and sodium hyaluronate on corneal wound healing after photorefractive keratectomy. **Investig Ophthalmol Vis Sci**, v. 47, n. 13, p. 27-37, 2006.

MISHRA, B; SAHOO, S. K. Liranaftate loaded xanthan gum based hydrogel for topical delivery: physical properties and ex-vivo permeability. **Int J Biol Macromol**, v. 107, p. 1717-1723, 2018.

MONTEIRO, S. G. **Caracterização Físico-Química de Emulsões como Substitutos à Maionese Tradicional**. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (TCC). Instituto Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013.

NERY, T. B. R. et al. Biossíntese de goma xantana a partir da fermentação de soro de leite: rendimento e viscosidade. **Química Nova**, v. 31, n. 8, p. 1937-1941, 2008.

NETHAJI, R. et al. Formulation and evaluation of metformin hydrochloride loaded mucoadhesive microspheres. **Int J Pharm Chem Biol Sci**, v. 6, n. 2, p. 30-38, 2016.

NITSCHKE, M.; THOMAS, R. W. S. P. Xanthan gum production by wild-type isolates of *Xanthomonas campestris*. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 11, p. 502-504, 1995.

PADILHA, F. F. **Produção de Biopolímeros sintetizados por microorganismos**. 2 Tese de Doutorado. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas, 2003 Brasil.

PAGANO, C. et al. Development and Characterization of Xanthan Gum and Alginate Based Bioadhesive Film for Pycnogenol Topical Use in Wound Treatment. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, p. 324, 2021.

PALANIRAJ, A.; JAYARAMAN, V. Production, recovery and applications of xanthan gum by *Xanthomonas campestris*. **Journal of Food Engineering**, v. 106, n. 1, p. 1-12, 2011.

PATEL, D. B.; PATEL, M. M. Natural excipients in controlled drug delivery systems. **J Pharm Res**, v. 2, n. 5, p. 900-907, 2009.

PATEL, V. M.; PRAJAPATI, B. G.; PATEL, A. K. Controlled release gastroretentive dosage form of verapamil hydrochloride. **Int J Pharm (Amst)**, v. 6, p. 215-222, 2009.

PAUL, A.; FATHIMA, K. M.; NAIR, S. C. Intra nasal in situ gelling system of lamotrigine using ion activated mucoadhesive polymer. **Open Med Chem J**, v. 11, p. 222-244, 2017.

PAZKOWSKA-WALENDOWSKA, M. et al. Buccal Resveratrol Delivery System as a Potential New Concept for the Periodontitis Treatment. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, p. 417, 2021.

PINCHES, A.; PALLENT, L. J. Rate and yield relationships in the production of xanthan gum by batch fermentations using complex and chemically defined growth media. **Biotechnol Bioeng**, v. 28, n. 10, p. 1484-1496, 1986.

POOJA, D. et al. Xanthan gum stabilized gold nanoparticles: characterization, biocompatibility, stability and cytotoxicity. **Carbohydr Polym**, v. 110, n. 2, p. 1-9, 2014.

PSOMAS, S. K.; LIAKOPOULOU, K. M.; KYRIAKIDIS, D. A. Optimization study of xanthan gum production using response surface methodology. **Biochem Eng J**, v. 35, n. 3, p. 273-280, 2007.

QUINN, F. X. XanthanGum (Overview). In: SALAMONE, J.C. **ConcisePolymericMaterialsEncyclopedia**, Ed. Boca Raton, p.1652-1653, 1999.

RAMASAMY, T. et al. Formulation and evaluation of xanthan gum based aceclofenac tablets for colon targeted drug delivery. **Braz J Pharm Sci**, v. 47, n. 2, p. 299-311, 2011.

REDDY, P. D.; SWARNALATHA, D. Recent advances in novel drug delivery systems. **Int J PharmTech Res**, v. 2, n. 3, p. 2025-2027, 2010.

REIS, E. C. A. et al. Biopolymer synthesized by strains of Xanthomonas SP isolate from Brazil using biodiesel-waste. **Macromolecular Symposia**, v. 296, p. 347-356, 2010.

REIS, E. et al. Aplicação de fração hemicelulósica de sabugo de milho na obtenção de goma xantana. In: XX SIMPÓSIO NACIONAL DE BIOPROCESSOS, XI SIMPÓSIO DE HIDRÓLISE ENZIMÁTICA DE BIOMASSA, 2015. Fortaleza. **Anais do Simpósio Nacional de Bioprocessos**. Fortaleza: 2015.6 p.

REISS, M. J. et al. Matrix metalloproteinase-9 delays wound healing in a murine wound model. **Surgery**, v. 147, n. 2, p. 295-302, 2010.

ROOPA, G.; BHAT, R. S.; DAKSHINA, M. S. Formulation and evaluation of an antacid and anti-ulcer suspension containing herbal drugs. **Biomed Pharmacol J**, v. 3, n. 1, p. 1-6, 2015.

SAMIA, O.; HANAN, R.; KAMAL, E. T. Carbamazepine mucoadhesive nanoemulgel (MNEG) as brain targeting delivery system via the olfactory mucosa. **Drug Deliv**, v. 19, n. 1, p. 58-67, 2012.

SAMUDRE, S. et al. Xanthan gum coated mucoadhesive liposomes for efficient nose to brain delivery of curcumin. **Drug Deliv Lett**, v. 5, n. 3, p. 201-207, 2015.

SANTOS, H. et al. Compaction compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent. **Int J Pharm**, v. 295, n. 1-2, p. 15-27, 2005.

SAUDAGAR, R. B.; BADHE, K. P. Development and evaluation of pH dependent in-situ nasal gel of loratadine. **Eur J Biomed Pharm Sci**, v. 1, n. 3, p. 233-238, 2016.

SHALVIRI, A. et al. Novel modified starchexanthan gum hydrogels for controlled drug delivery: synthesis and characterization. **Carbohydrates Polymer**, v. 79, n. 4, p. 898-907, 2010.

SHILEDAR, R. R.; TAGALPALLEWAR, A. A.; KOKARE, C. R. Formulation and in vitro evaluation of xanthan gum-based bilayered mucoadhesive buccal patches of zolmitriptan. **Carbohydrates Polymer**, v. 101, p. 1234-1242, 2014.

SHINDE, U. A.; KANOJIYA, S. S. Serratiopeptidase niosomal gel with potential in topical delivery. **J Pharm**, v. 2, n. 3, p. 1-9, 2014.

SHU, C. H.; YANG, S. T. Effects of temperature on cell growth and xanthan production in batch cultures of *Xanthomonas campestris*. **Biotechnol Bioeng**, v. 35, n. 5, p. 454-468, 1990.

SMITH, I. H.; PACE, G.W. Recovery of microbial polysaccharides. **J Chem Technol Biotechnol**, v. 32, n. 1, p. 119-129, 1982.

SILVA, M. F. et al. Production and characterization of xanthan gum by *Xanthomonas campestris* using cheese whey as sole carbon source. **Journal of Food Engineering**, v. 90, p.119-124, 2009.

SILVA, L. C. et al. Xanthan: biotechnological production and applications. In: **Microbial Production of Food Ingredients and Additives**, p. 385-422, 2017.

SILVA, J. A.; DRUZIAN J. I. Prospecção tecnológica de patentes e goma xantana no contexto da indústria de alimentos. **Revista GEITEC**, v. 10, n. 3, p. 5527-5536, 2020.

SILVA, G. S.; SCHIMTED, C. A. Prospecção tecnológica da produção de goma xantana ao longo dos anos. **Caderno Prospec**, v. 8, n. 1, p. 92-101, 2015.

SINGH, M. et al. Investigation son interpolymers complexes of cationic guar gum and xanthan gum for formulation of bioadhesive films. **Res PharmSci**, v. 2, p. 79–87, 2010.

SOLEYMANPOUR, Z. et al. Xanthan gum production from acid hydrolyzed broomcornstem as a sole carbon source by *Xanthomonas campestris*, **3 Biotech**, v. 8, n.7, p. 296, 2018.

SOUW, P.; DEMAIN, A. L. Nutritional studies on xanthan production by *Xanthomonas campestris* NRRL B1459. **Appl Environ Microbiol**, v. 37, n. 6, p. 1186-1192, 1979.

SRIVASTAVA, R.; SRIVASTAVA, S.; SINGH, S. P. Thermoreversible in-situ nasal gel formulations and their pharmaceutical evaluation for the treatment of allergic rhinitis containing extracts of moringa oleifera and embelia ribes. **Int J Appl Pharm**, v. 9, n. 6, p. 16-20, 2017.

SUTHERLAND, I. W. Polysaccharases for microbial exopolysaccharides. **Carbohydrate Polymers**, v 8, n 4, p. 319-328, 1999.

TANG, J-I. et al. *Xanthomonas campestris* Pathovars. **Microbe of the month**, v. 29, n. 2, p. 182-183, 2020.

TONELI, J. T. C. L.; MURR, F. E. X.; PARK, K. J. Estudos da reologia de polissacarídeos utilizados na indústria de alimentos. **Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais**, v.7, n.2, p. 181-204, 2005.

VEJA, E. D. et al. Influence of the ionic strength in the intrinsic viscosity of xanthan gum. An experimental review. **J Polym Biopolym Phys Chem**, v. 3, n. 1, p. 12-18, 2015.

VENDRUSCOLO, C. W.; ANDREAZZA, I. F.; GANTER, J. L. Xanthan and galactomannan (from *M. scabrella*) matrix tablets for oral controlled delivery of the ophylline. **Int J Pharm**, v. 296, p. 1-11, 2005.

VUYST, L. D.; LOO, J. V.; VANDAMME, E. J. Two-step fermentation process for improved xanthan production by *Xanthomonas campestris* NRRL-B-1459. **J Chem Technol Biotechnol**, v. 39, n. 4, p. 263-73, 1987.

XUE, D.; SETHI, R. Viscoelastic gels of guar and xanthan gum mixtures provide long-term stabilization of iron micro- and nanoparticles. **J. Nanoparticle Res.**, v. 14, p. 1239, 2012.

ZHANG, F. et al. Preparation and Evaluation of a Xanthan Gum-Containing Linezolid Ophthalmic Solution for Topical Treatment of Experimental Bacterial Keratitis. **Pharm Res**, v. 38, n. 2, p. 347-359, 2021.