



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE / PB
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

ALANA RAFAELA ALBUQUERQUE BARROS

**MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE SINTETIZADO A
PARTIR DA PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) PARA A
OBTENÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DO CAPTOPRIL**

**CAMPINA GRANDE – PB
2016**

ALANA RAFAELA ALBUQUERQUE BARROS

MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE SINTETIZADO A PARTIR DA PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) PARA A OBTENÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DO CAPTOPRIL

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do título de mestre.

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

CAMPINA GRANDE – PB
2016

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

B277m Barros, Alana Rafaela Albuquerque.
Micropartículas de acetato de celulose sintetizado a partir da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) para a obtenção de sistema de liberação controlada do captopril [manuscrito] / Alana Rafaela Albuquerque Barros. - 2016.
75 p. : il. color.

Digitado.
Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2016.
"Orientação: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Departamento de Farmácia".

1. Acetato de celulose. 2. Captopril. 3. Palma forrageira. 4. Polímeros. I. Título.

21. ed. CDD 615.321

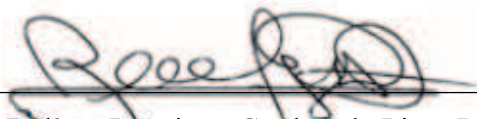
ALANA RAFAELA ALBUQUERQUE BARROS

MICROPARTÍCULAS DE ACETATO DE CELULOSE SINTETIZADO A PARTIR DA PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) PARA A OBTENÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DO CAPTOPRIL

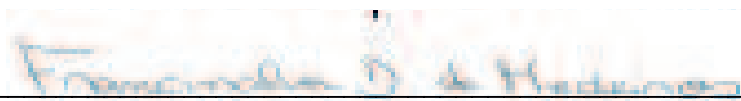
Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do título de mestre.

Aprovado em: 29 de Agosto de 2016

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno
Presidente da Banca



Prof. Dra. Francinalva Dantas de Medeiros (UEPB)
Membro Interno



Prof. Dr. Ádley Antonini Neves de Lima (UFRN)
Membro Externo

A minha mãe “Maria José Albuquerque
Barros” (in memoriam)

DEDICO.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, pelo dom da vida e pela fidelidade e fortalecimento a cada dia...
- Ao meu Orientador, Bolívar Damasceno, primeiramente por ter me aceitado como orientanda, pela compreensão, e oportunidade oferecida ao longo desta jornada.
- Aos meus pais, Maria José (in memoriam) e João pela criação e amor incondicional, pela paciência e confiança...
- Ao meu irmão João Vítor e minha cunhada Djéssica por estarem comigo nos momentos mais difíceis de minha vida.
- A minha avó Waldenira, minha tia Da Luz e meus primos irmãos, Virginia, Lucas e Isabel por estarem comigo em todos os momentos.
- As minhas primas Mery, Amelia, Bárbara, Mara, Adriana e minha tia Valmira pelo apoio e carinho demonstrado a cada dia.
- Aos meus IC's colaboradores e futuros colegas de profissão, Ana Cláudia e Eduardo, indispensáveis para o andamento deste trabalho, por toda dedicação, compromisso e amizade.
- A Geovani e Airla pelas contribuições valiosas e disponibilidade em sempre ajudar.
- Aos demais colegas do Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) em especial Yargo e Salete que sempre se mostraram disponíveis para ajudar.
- A todos aqueles, que apesar de não terem sido citados acima, contribuíram direta ou indiretamente para que tudo desse certo.

Os meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

O uso de novos sistemas carreadores de fármacos já é uma realidade no campo farmacêutico. A utilização de micropartículas poliméricas se mostra uma interessante opção para o desenvolvimento de uma formulação de liberação controlada. Os polímeros utilizados na produção desses sistemas podem ser extraídos de materiais de origem natural, como os vegetais, ou sintetizados quimicamente. O acetato de celulose é um dos derivados da celulose com maior importância comercial, principalmente devido às seguintes propriedades: ser polímero neutro, ter a capacidade de formação de filmes transparentes, baixo custo e é atóxico. Entre as plantas que podem ser utilizadas para a obtenção de polímeros está a palma forrageira *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller que por apresentar celulose em sua constituição, pode ser uma fonte promissora para obtenção deste polímero. O presente trabalho teve como objetivo obter e caracterizar o acetato de celulose a partir da celulose extraída desta planta e utilizá-lo na produção de sistema microparticulado para incorporação e controle da liberação do captopril. Para a caracterização das micropartículas de acetato de celulose foram utilizadas técnicas como Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Difração de Raios-X (DRX). As micropartículas foram produzidas por meio da secagem por atomização em *spray-dryer*. A coleta e identificação botânica da *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller foi realizada no Instituto Nacional do semiárido (INSA). A planta foi seca, pulverizada e submetida a tratamentos químicos sucessivos para obtenção/purificação da celulose e produção do derivado acetilado. O rendimento da extração da celulose pelo método adotado foi de 8,41%, as análises realizadas das micropartículas confirmaram sua identidade e qualidade apresentando-se como estruturas esféricas, predominantemente trissubstituído (triacetato), com perfil amorfo, e pouco coesivas com resistência intermediária à fluidez. Concluiu-se, portanto, que o acetato de celulose obtido da palma forrageira apresentou boas propriedades tecnológicas para aplicação na produção de micropartículas do captopril.

Palavras-chaves: Acetato de celulose; Captopril, Micropartícula, Palma forrageira.

ABSTRACT

The use of new carrier systems of drugs is already a reality in the pharmaceutical field. The use of polymeric microparticles shows an interesting option for the development of a controlled release formulation. The polymers used in the production of these systems can be extracted from naturally occurring materials such as plants or synthesized chemically. The cellulose acetate is one of cellulose derivatives with greater commercial importance, mainly due to the following properties: be neutral polymer, having the ability to form transparent films, low cost and is nontoxic. Among the plants that can be used to obtain polymers is the cactus pear *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller cellulose to present its constitution, may be a promising source for obtaining this polymer. This study aimed to obtain and characterize the cellulose acetate from cellulose extracted from this plant and use it in the production of microparticle system for incorporation and control the release of captopril. For the characterization of cellulose acetate microparticles were used techniques such as Infrared Spectroscopy Fourier Transform (FTIR), Scanning Electron Microscopy (SEM) and X-Ray Diffraction (XRD). The microparticles were produced by spray drying in a spray-dryer. The botanical collection and identification of *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller was held at the National Institute of semiarid (INSA). The plant was dried, pulverized and subjected to successive chemical treatments for obtaining / producing pulp and purification of the acetylated derivative. The yield of extraction of cellulose by the method adopted was 8.41%, the analyzes of the microparticles confirmed their identity and quality presenting as spherical structures, predominantly tri (triacetate), with amorphous profile and little cohesive with intermediate resistance fluidity. It was concluded therefore that the obtained cellulose acetate of the cactus pear had good technological properties for application in the production of microparticles of captopril.

Keywords: Captopril; Cellulose acetate; Forage palm; Microparticle

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Liberação de fármaco pelo sistema convencional multidoses ($d_{1,2,3}$) e liberação modificada a partir de uma única dose (D1)
- Figura 2.** Representação esquemática de microcápsulas (a, b, c) e microesferas (d)
- Figura 3.** Representação esquemática de microcápsulas e microesferas
- Figura 4.** Esquema de funcionamento do *spray-dryer*
- Figura 5.** Estrutura da celobiose, unidade constitucional da celulose
- Figura 6.** Estrutura do acetato de celulose
- Figura 7.** Esquema do mecanismo da reação de produção do acetato de celulose.
- Figura 8.** Ação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina
- Figura 9.** Fórmula estrutural do captopril
- Figura 10.** Fotografia da *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller – variedade IPA 20

ARTIGO

- Figura 1.** Microencapsulação utilizando Ultra-Turrax®
- Figura 2.** Processamento tecnológico da droga vegetal à acetato de celulose
- Figura 3.** Fotomicrografias do acetato de celulose obtidas por MEV
- Figura 4.** Fotomicrografias das MPCF e MPSF obtidas por MEV
- Figura 5.** Difratoograma de Raio X para a celulose e acetato de celulose
- Figura 6.** Difratoograma de Raio X para a MPCF e MPSF
- Figura 7.** Interferogramas na região do infravermelho para o acetato de celulose
- Figura 8.** Interferogramas na região do infravermelho para as micropartículas com e sem fármaco
- Figura 9.** Curvas TG para o acetato de celulose, captopril, MPSF e MPCF
- Figura 10.** Curvas calorimétricas de DSC. (a) acetato de celulose; (b) captopril; (c) micropartículas sem fármaco (MPSF); (d) micropartículas com fármaco (MPCF)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Métodos utilizados para microencapsulação

ARTIGO

Figura 1. Propriedades reológicas do acetato de celulose

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC – acetato de celulose

DSC - Calorimetria Exploratória Diferencial

ECA – Enzima conversora de angiotensina

GS – grau de substituição

HA – Hipertensão arterial

H/L – Emulsão simples tipo hidrofílica / lipofílica

H/L/H - Emulsão múltipla tipo Hidrofílica/Lipofílica/Hidrofílica

INSA – Instituto Nacional do semiárido

IPA 20 – Clone de palma forrageira registrada na Empresa Pernambucana de Pesquisa Agropecuária (IPA)

LDCPF – Laboratório de desenvolvimento e caracterização de produtos farmacêuticos

L/H – Emulsão simples tipo Lipofílica/Hidrofílica

MEV - microscopia eletrônica de varredura

MPSF – Micropartículas sem fármaco

MPCF – Micropartículas com fármaco

NaCl – Cloreto de Sódio

NaOH – Hidróxido de sódio

NDDS - *New Drug Delivery Systems*

OH – Grupamento hidroxila

PE - polietileno

PET - politereftalato de etileno

PP – polipropileno

PVA – álcool polivinílico

PVC - policloreto de vinila

PVP – polivinilpirrolidona

Tg – Temperatura de transição vítrea

TGA - Termogravimetria

UFU / MG - Universidade Federal de Uberlândia

µm – micrometro

SUMÁRIO

Capítulo 1	10
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 Novos sistemas de liberação de fármacos	15
2.2. Micropartículas.....	19
2.3 <i>Spray Dryer</i>	22
2.4 Polímeros, celulose e derivados celulósicos.....	25
2.5 Captopril: utilização como fármaco modelo	30
2.6 Palma Forrageira - Fonte natural para obtenção da celulose.....	34
2.7 Técnicas analíticas de caracterização	37
2.7.1 Análises térmicas.....	37
2.7.2 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	38
2.7.3 Difração de Raios-X	38
2.7.4 Microscopia eletrônica de varredura	39
3 OBJETIVOS	40
3.1 OBJETIVO GERAL.....	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
Capítulo 2	41
Artigo 1.....	42
RESUMO.....	42
1. INTRODUÇÃO.....	42
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
2.1 Caracterização da Palma Forrageira	44
2.1.1 Material e matéria prima vegetal	44
2.1.2 Purificação da fibra da palma forrageira – Processo de extração I (eliminação dos compostos químicos solúveis)	45
2.1.3 Extração II - Obtenção da holocelulose.....	45
2.1.5 Produção do acetato de celulose – processo de acetilação	46
2.2 Identificação e caracterização do acetato de celulose	47
2.2.1 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)	47
2.2.2 Difração de Raios-X	47
2.2.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR).....	47
2.2.4 Termogravimetria (TG)	47
2.2.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	47

2.2.6	Rendimento do processo de extração para a celulose.....	48
2.3	Propriedades reológicas do acetato de celulose.....	48
2.3.1	Determinação da densidade bruta e compactada.....	48
2.3.2	Determinação do fator de Hausner.....	49
2.3.3	Determinação do índice de Carr.....	49
2.3.4	Determinação da compactabilidade.....	49
2.3.5	Ângulo de repouso.....	49
2.4	Produção de micropartículas utilizando o acetato de celulose.....	50
2.5	Caracterização.....	51
2.5.1	Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	51
2.5.2	Difração de Raios-X (DRX).....	51
2.5.3	Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR).....	51
2.5.4	Termogravimetria (TG).....	52
2.5.5	Calorimetria exploratória diferencial (DCS).....	52
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	52
3.1	Processo de extração.....	53
3.2	Morfologia.....	53
3.3	Difratometria de raios – X.....	55
3.4	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	57
3.5	Análise Térmica.....	59
3.5.1	Termogravimetria (TGA).....	59
3.5.2	Calorimetria Exploratoria Diferencial (DSC).....	61
3.6	Propriedades reológicas do acetato de celulose.....	62
	CONCLUSÃO.....	63
	PERSPECTIVAS.....	62
	Referências.....	65
4	REFERÊNCIAS.....	68

Capítulo 1

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novas formas farmacêuticas ou Novos Sistemas de Liberação de Fármacos, do inglês *New Drug Delivery Systems* (NDDS), tem chamado atenção no âmbito de pesquisas que visam uma elevada otimização de alguns fármacos, visto que estes sistemas são capazes de prolongar, controlar, retardar ou direcionar a liberação do fármaco, melhorando seus resultados terapêuticos e facilitando desta forma a adesão do paciente ao tratamento proposto (RODRIGUES FILHO et al., 2011). As micropartículas, nanopartículas e lipossomas são alguns exemplos de NDDS aplicados a diferentes fármacos disponíveis comercialmente (TIYABOONCHAI, 2003).

Dentro do universo das técnicas de desenvolvimento das NDDS, especialmente a produção de micropartículas, vem sendo aplicada desde a década de 80 como prática em farmacotécnica, voltada a promover aos fármacos melhoria de suas propriedades, sendo capaz também de facilitar a sua manipulação, aumentar sua solubilidade e controlar a liberação e consequente biodisponibilidade do fármaco (CECHINEL; BRESOLIN, 2003; SILVA, 2006). A estrutura e propriedades das micropartículas dependem dos componentes envolvidos na sua preparação, para isso é relevante a escolha do melhor método.

De maneira particular, a utilização de sistemas matriciais poliméricos como as micropartículas é uma das estratégias mais empregadas no desenvolvimento de formulações de liberação modificada, devido, principalmente, às vantagens inerentes a estes sistemas como versatilidade, eficácia e baixo custo de produção (LOPES et al., 2005).

As micropartículas são sólidas e esféricas com tamanho que varia entre 1 e 1000 μm (ARSHADY, 1991). Estão subdivididas em microcápsulas, sistemas reservatório contendo a substância ativa revestida por polímeros de espessuras variáveis, que constituem a membrana da cápsula, e em microesferas, sistemas matriciais nos quais o fármaco se encontra uniformemente disperso e/ou dissolvido numa parede polimérica (GIUNCHEDI; CONTE, 1995; KAS; ONER, 2000). A definição de micropartículas pode ser ampliada para incluir as nanopartículas, semelhantes às anteriores, mas com dimensões de 10 a 1000 nm, caracterizando um sistema coloidal (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Para a produção destes sistemas, vários polímeros vêm sendo utilizados como matrizes, pois são macromoléculas constituídas de cadeias longas, com propriedades e características variadas que atendem a interesses e aplicações de diferentes setores da indústria farmacêutica, sendo utilizados desde a confecção de materiais de embalagem à produção de matrizes capazes de reter e proteger o fármaco, mascarando sabores desagradáveis e/ou modificando sua liberação a partir da forma farmacêutica (KAMEL et al., 2008; ABDUL KHALIL; BHAT; IREANA YUSRA, 2012).

Os polímeros hidrodispersíveis, como os ésteres da celulose, apresentam-se como um dos grupos mais frequentemente empregados com esta finalidade. Sua origem provem da celulose, sendo esta um componente estrutural da parede celular vegetal. A celulose está presente nas diferentes partes do vegetal e apresenta uma estrutura química capaz de ser modificada através de reações químicas, gerando seus produtos derivados com diferentes características físico-químicas (LAVOINE et al., 2012; VIERA et al., 2007). Esses derivados celulósicos, por sua vez, tem sido utilizados com êxito na produção dos NDDS.

Os ésteres de celulose, particularmente o acetato de celulose, têm assumido um papel vital na produção de matrizes para liberação modificada de fármacos (filmes resistentes e micro/nanopartículas, por exemplo) devido a propriedades essenciais como: baixa toxicidade, boa estabilidade, elevada permeação a água, elevada temperatura de transição vítrea (Tg) e compatibilidade com uma série de agentes ativos (CRUZ et al., 2011; EDGAR, 2007).

O acetato de celulose é produzido a partir de uma reação de acetilação da celulose e um dos aspectos que apresenta uma maior importância na sua produção é o material de partida que é utilizado. Na sua produção em escala industrial, o acetato de celulose é proveniente da polpa celulósica da madeira, que apresenta um elevado grau de pureza. No entanto, preocupações com custos, impacto ambiental e disponibilidade tem estimulado a produção de celulose a partir de outras fontes como: bagaço de cana de açúcar, sisal, palha de arroz e caroço de manga (LAVOINE et al., 2012; UMA MAHESWARI et al., 2012; PEREIRA et al., 2012).

Dentro de uma ampla variedade de fontes renováveis utilizada para a obtenção do acetato de celulose, a *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller conhecida popularmente por palma forrageira é uma espécie promissora para extração da celulose e consequente produção do acetato, visto que esta é uma planta cactácea amplamente cultivada nas

zonas áridas e semiáridas do mundo, devido a sua excepcional adaptação às condições edafoclimáticas dessas regiões. Há muitos anos tem sido utilizada como forragem por pequenos produtores no Nordeste do Brasil, onde são cultivadas em centenas de milhares de hectares (CHIACCHIO et al., 2006). A espécie apresenta enorme potencial produtivo, sendo utilizada na alimentação humana, na produção de medicamentos, cosméticos e corantes, na conservação e recuperação de solos, na fabricação de adesivos, colas, fibras para artesanato, papel, corantes e mucilagem (SOUZA, 2012).

A grande preocupação da ciência em elaborar NDDS utilizando fontes renováveis de fácil acesso e baixo custo esta diretamente relacionada a uma melhor eficácia farmacológica, dentro deste ponto de vista temos que os fármacos de uso contínuo, destinados à terapia de doenças crônico-degenerativas são fortes candidatos para utilização em formas farmacêuticas de ação controlada, onde a administração por via oral, mais segura e cômoda, é empregada. Desta maneira, temos que o captopril é um fármaco que se enquadra perfeitamente nesta categoria. Trata-se de um anti-hipertensivo inibidor da enzima conversora de angiotensina. Apresenta aproximadamente uma meia-vida de eliminação de duas horas, sendo necessária sua administração três vezes ao dia (ZANETTI, 2001; STULZER; SILVA, 2007). Os anti-hipertensivos, uma classe de substâncias utilizadas para reduzir e controlar a pressão arterial e também os eventos cardiovasculares fatais e não-fatais, se apresentam como grandes promissores ao desenvolvimento de formulações de liberação modificada, pois vem sendo alvo de constantes pesquisas no intuito de diminuir a frequência de administração do medicamento, facilitando a adesão ao tratamento (V DIRETRIZES, 2006).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Novos sistemas de liberação de fármacos

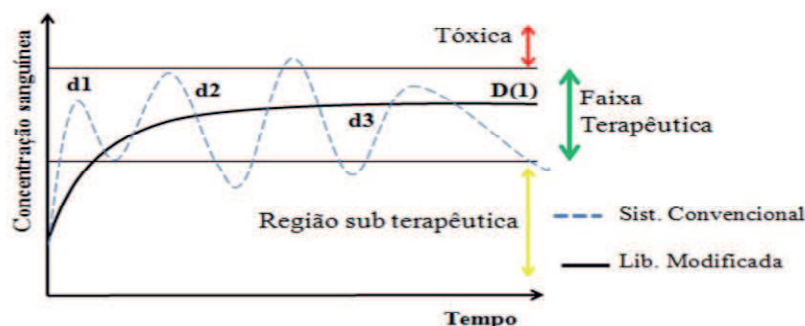
A tecnologia farmacêutica têm a cada dia mostrado o interesse em novos sistemas de liberação de fármacos com a finalidade de modelar a cinética de liberação, melhorar a absorção, aumentar a estabilidade do fármaco ou vetorizá-lo para uma determinada população celular. Os novos sistemas terapêuticos surgiram da necessidade de diminuir os problemas que estão associados com a administração das formas farmacêuticas tradicionais disponíveis no mercado, podemos utilizar como exemplo a

administração oral de medicamentos, é comum acontecer a perda de atividade, consequência de destruição parcial do princípio ativo através do trato gastrointestinal: por meio de variações de pH ou devido a degradação enzimática ou ainda por má absorção, entre outros (SALTÃO; VEIGA, 2001).

Estes novos sistemas, os chamados *New Drug Delivery Systems* (NDDS) surgem em um contexto no qual a indústria farmoquímica mostra-se como um destaque tanto no uso como no aproveitamento de matérias primas de baixo custo e fácil acesso para o desenvolvimento de novos materiais poliméricos (JOSUE, et al.; 2000).

O termo NDDS ou, em português, novos sistemas de liberação de fármacos, pode ser aplicado a todos os sistemas farmacêuticos que foram desenvolvidos com tecnologia de liberação modificada, sendo capaz de manter por um tempo prolongado a concentração plasmática do fármaco nos níveis terapêuticos, utilizando-se uma única dose/dia (Figura 1), nos quais as características de liberação do fármaco, no tempo e no local, são escolhidas (VERMA; KRISHNA; GARG, 2002). A liberação modificada pode receber diferentes nomenclaturas em função das particularidades de sua liberação.

Figura 1. Liberação de fármaco pelo sistema convencional multidoses ($d_{1,2,3}$) e liberação modificada a partir de uma única dose (D1).



Fonte: MALHEIROS, 2014.

Os NDDS podem ser classificados de acordo com os mais variados critérios, estes podem ir desde a classe de materiais utilizados (poliméricos ou não poliméricos), tipo de agente terapêutico incorporado no NDDS (moléculas de baixo peso molecular, proteínas, material genético), estado físico (líquidos, semi-sólidos ou sólidos), via de administração até a forma como o fármaco se encontra no sistema e a natureza do mecanismo que controla a sua liberação, etc (COIMBRA, 2010).

Apesar da discordância na literatura a respeito das várias nomenclaturas utilizadas quanto as classificações dos NDDS, algumas das quais são por vezes utilizadas como sinônimas, de acordo com Aulton (2005) e Coimbra (2010), os NDDS

podem ser classificados por uma série de fatores. Os NDDS preparados a partir de materiais poliméricos podem ser classificados de uma forma geral em três grandes categorias, de acordo com o mecanismo e ou princípio que governa a liberação do fármaco, podendo ser: Sistemas de liberação controlados por difusão; Sistemas de liberação ativados por meio do solvente utilizado e Sistemas de liberação controlados por meio de uma ação química.

Os sistemas de liberação controlados por difusão dividem-se em:

- Os sistemas de reservatório: consistem em um dispositivo formado por um núcleo de fármaco, no estado líquido ou sólido, estando este rodeado por uma membrana polimérica não biodegradável, por meio do qual o fármaco se difunde lentamente. Geralmente, estes dispositivos podem assumir uma geometria tanto esférica como cilíndrica ou na forma de disco. As propriedades do fármaco e da membrana polimérica são os fatores que vão determinar a taxa de difusão e a taxa de liberação do fármaco.

- Os sistemas matriciais: trazem o fármaco uniformemente disperso ou dissolvido na matriz polimérica, sendo a taxa de liberação controlada pela taxa de difusão do fármaco através dessa matriz.

- ✓ Sistemas de liberação ativados por meio do solvente utilizado também podem ser divididos em dois tipos:

- Sistemas de liberação controlados pela pressão osmótica: consiste em um reservatório de volume constante envolvido por um invólucro de uma membrana polimérica semipermeável, sendo permeável ao solvente, mas não ao soluto, apresentando um orifício, com o interior cheio do fármaco no estado sólido em uma solução saturada de fármaco. A pressão osmótica, formada devido à diferença de concentrações do fármaco no exterior e interior da membrana semipermeável, originará um fluxo de fluido (água) do exterior para interior do dispositivo, fazendo com que ocorra a saída da solução saturada do interior da membrana pelo orifício.

- Sistemas controlados pela absorção de água (*swelling*): o fármaco encontra-se disperso ou dissolvido na matriz polimérica que é constituída por um polímero hidrofílico reticulado chamado de hidrogel. Estas matrizes hidrofílicas apresentam uma grande capacidade de absorver uma quantidade de água considerável sem se dissolverem, logo, estes sistemas apresentam uma taxa de liberação do fármaco diretamente controlada pela taxa de absorção de água da matriz polimérica.

✓ Os Sistemas de liberação controlados por meio de uma ação química são na maioria das vezes divididos em dois tipos:

- Sistemas de cadeias pendentes: também chamados de pró-fármacos; neste sistema, as moléculas do fármaco se encontram quimicamente ligadas à cadeia de polímero por meio de ligações que estarão susceptíveis de degradação. Seguindo o modelo *In vivo*, estas ligações serão quebradas através de reações de hidrólise ou por ação enzimática, originando desta forma a liberação do fármaco a uma taxa controlada pelas reações desencadeadas.

- Sistemas biodegradáveis: o fármaco está disperso ou dissolvido na matriz polimérica, sendo esta biodegradável, logo a taxa de liberação será controlada pela desintegração desta matriz, que será provocada pela biodegradação do polímero.

Para Aulton (2005), os NDDS podem ser classificados da seguinte maneira:

- Liberação controlada: constitui a liberação modificada de formas farmacêuticas onde as variáveis tempo e velocidade de liberação se apresentam de formas controladas;

- Liberação prolongada: trata-se da liberação modificada de formas farmacêuticas que possibilitam pelo menos uma redução na frequência quando comparada com forma de liberação convencional;

- Liberação retardada: são formas farmacêuticas modificadas, nas quais a liberação do fármaco não é iniciada logo após sua administração. O exemplo clássico são as formas farmacêuticas gastrorresistentes.

- Liberação sustentada: se trata de uma liberação modificada que disponibiliza uma quantidade inicial de fármaco suficiente para alcançar a concentração terapêutica logo após a administração e, em seguida, o princípio ativo é liberado de forma gradual, por um período de tempo estendido.

- Liberação repetida: constitui uma liberação modificada na qual uma dose individual é liberada de maneira regular, logo após a administração, e uma segunda ou terceira dose são liberadas subsequentemente em intervalos de tempo alternados.

- Liberação estendida: liberação modificada na qual o fármaco é lentamente liberado de forma que se mantenha as concentrações plasmáticas no nível terapêutico, estando em um período de tempo prolongado, que geralmente está entre 8h e 12h.

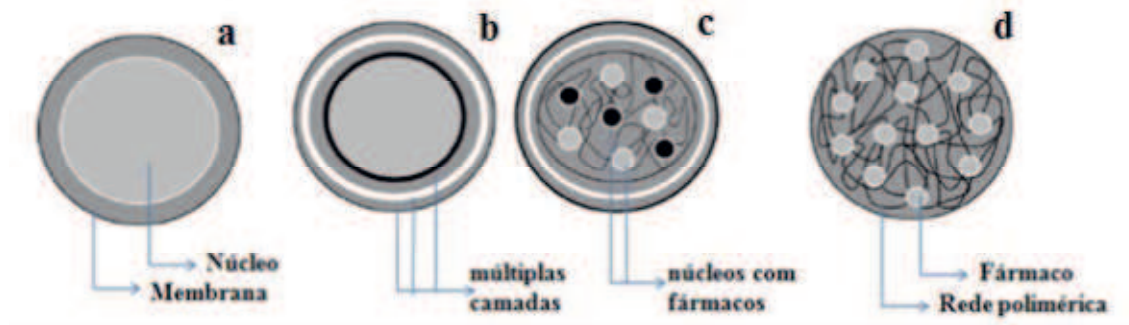
Embora estas divisões se mostrem bastante eficazes no processo de aprendizagem e entendimento no que se refere os NDDS, na prática, alguns conceitos não se encaixam perfeitamente em nenhuma destas categorias, fato que pode ser explicado por que, em muitos casos, não existe um único mecanismo dominante responsável pela liberação do fármaco, sendo este determinado por uma combinação dos vários mecanismos possíveis. Como exemplos podemos citar sistemas matriciais biodegradáveis na qual a liberação modificada do fármaco é controlada tanto pela taxa de difusão do fármaco como pela taxa de biodegradação do polímero ou alguns hidrogéis, em que a liberação do fármaco é determinada tanto pela taxa de absorção de água como pela taxa de difusão do polímero através da matriz intumescida pelo solvente (COIMBRA, 2010; LI, et al., 2007).

A literatura mostra que está sendo avaliada e/ou já em uso pela indústria farmacêutica uma ampla variedade de sistemas que utilizam estas tecnologias moduladoras da liberação de fármacos tais como os comprimidos multilamelares, *retard* e os próprios NDDS. Os principais sistemas de liberação classificados como NDDS que são relatados na literatura são: micropartículas, nanopartículas, microemulsões, nanoemulsões, filmes bioadesivos, lipossomas e dendrímeros (SHARMA, 2014; WONG; WU; BENDAYAN, 2012).

2.2. Micropartículas

As micropartículas podem ser definidas como sistemas micrométricos de pequenas partículas sólidas e esféricas com tamanho que estão entre 1 e 1000 μm . Estão divididas em microcápsulas, sistemas reservatório que apresenta um núcleo interno contendo a substância ou o agente ativo revestido por polímeros de espessuras variáveis, que constituem a membrana da cápsula, e em microsferas, que são sistemas matriciais nos quais o fármaco encontra-se uniformemente disperso e/ou dissolvido no seu estado sólido ou molecular em uma rede polimérica (Figura 2) (CALEFFI, 2014; LIU, CHEN, SELOMULYA, 2015; PEREIRA, 2006; SILVA et al., 2003).

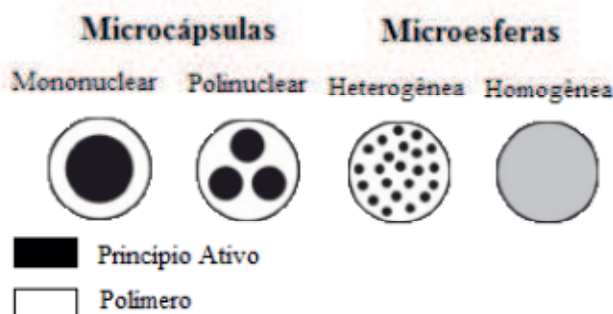
Figura 2. Representação esquemática de microcápsulas (a, b, c) e microesferas (d).



Fonte: Nesterenko; Alric; Durrieu (2013).

As micropartículas também podem ser diferenciadas entre microcápsulas polinucleares e mononucleares conforme seu núcleo esteja ou não dividido no interior da partícula revestida, já as microesferas podem se apresentar de forma homogêneas ou heterogêneas conforme a substância ativa se encontre no estado molecular (dissolvido) ou na forma de partículas (Figura 3) (SILVA et al, 2003).

Figura 3. Representação esquemática de microcápsulas e microesferas.



Fonte: Silva, et al. (2003).

A microencapsulação vem sendo estudada e desenvolvida desde a década de 1930, sendo denominada primeiramente técnica de *pan coating* na área farmacêutica, utilizada para a obtenção de partículas maiores que 600 μm . Esta técnica teve sua primeira aplicação comercial relatada na obtenção de um produto bem sucedido desenvolvido em 1954 para a produção de papel cópia sem carbono lançado pela National Cash Register nos EUA, para ser usado com sucesso nos boletos bancários e notas fiscais. O produto obtido apresentava microcápsulas de tintas, numa proporção bem pequena, contendo uma solução de 2 a 6% de um determinado pigmento. A utilização desta tecnologia se dava da seguinte forma: A pressão da ponta do lápis na superfície do papel rompia/destruía as microcápsulas liberando a tinta, o qual mudava

de cor devido a alterações do valor de pH, levando à criação da cópia (BRASILEIRO, 2011; CALEFFI, 2014).

A técnica de microencapsulação vem sendo utilizada em diversas áreas da indústria, tais como na área agrícola, alimentar, de produtos domésticos, área médica, gráfica e cosmética. Especificamente na área da indústria farmacêutica, as aplicações são muito vastas: a utilização vai desde o mascaramento de sabores ou odores indesejáveis, para conversão de líquidos em sólidos, aumentando a estabilidade e levando a proteção em relação aos agentes atmosféricos como a umidade, a luz, o calor e/ou a oxidação, bastante usado na redução ou eliminação da irritação gástrica ou dos efeitos secundários que são desencadeados por alguns fármacos, redução da volatilidade e reatividade, administração de fármacos incompatíveis, utilizado também na técnica de melhorar o fluxo e o escoamento de pós, ajuda no fácil manuseio de substâncias tóxicas, apresenta grande auxílio no que se refere à dispersão de substâncias insolúveis em água quando são usados meios aquosos e de grande utilização e estudo na produção de formas farmacêuticas de liberação modificada, sustentada e vetorizada. Dentre uma série de vantagens podemos citar algumas bem mais específicas para a técnica da microencapsulação dentro da área farmacêutica, sendo estas: liberação precisa de doses baixas de fármacos potentes, redução da concentração do fármaco em outros locais que não sejam os órgãos ou tecidos alvo e proteção dos compostos lábeis, antes e depois da administração, até exercerem a sua ação farmacológica (LIU, CHEN, SELOMULYA, 2015; SILVA et al, 2003; TRINDADE; PINHO; ROCHA, 2008).

Várias técnicas podem ser utilizadas para o processo da microencapsulação, logo, temos que a seleção do método vai depender basicamente da aplicação/finalidade que será dada à micropartícula, do tamanho desejado, do mecanismo de liberação e das propriedades físico-químicas, seja do material ativo ou do agente encapsulante. A seleção da técnica para a produção das micropartículas deve estar baseada no atendimento de alguns requisitos como a estabilidade do fármaco não ser afetada negativamente durante o processo da microencapsulação ou no produto final obtido; o rendimento do processo e a taxa de encapsulação do fármaco devem ser satisfatórios; os perfis de liberação dos fármacos devem ser reprodutíveis e as micropartículas devem produzir um pó que apresente um fluxo livre, não devendo exibir agregação ou aderência (PEREIRA et al, 2006; TRINDADE; PINHO; ROCHA, 2008).

Os métodos utilizados para a microencapsulação estão baseados no tipo de envolvimento ou no aprisionamento do material ativo pelo agente encapsulante, o que

está diretamente relacionado ao tipo de combinação existente entre o material e o agente ativo, logo esta combinação pode ser por meio de métodos físicos, químicos ou físico-químicos (Tabela 1) (CALEFFI, 2014).

Tabela 1. Métodos utilizados para microencapsulação

Métodos de Encapsulação	Materiais encapsuláveis
Métodos físicos	
Extrusão estacionária	Líquido/sólido/gás
Bocal submerso	Líquido/sólido/gás
Extrusão centrífuga	Líquido/sólido/gás
Bocal vibrante	Líquido/sólido/gás
<i>Spray drying</i>	Líquido/sólido
Disco rotativo	Líquido/sólido
<i>Pan coating</i>	Sólido
Suspensão por ar	Sólido
<i>Spray chilling e spray cooling</i>	Líquido/sólido
Leito fluidizado	Sólido
Co-cristalização	Sólido/líquido
Liofilização	Líquido
Métodos químicos	
Polimerização interfacial	Líquido/sólido
Inclusão molecular	Líquido
Polimerização <i>in situ</i>	Líquido/sólido
Métodos Físico-químicos	
Coacervação simples	Líquido/sólido
Coacervação complexa	Líquido/sólido
Lipossomas	Líquido/sólido
Evaporação do solvente	Líquido/sólido

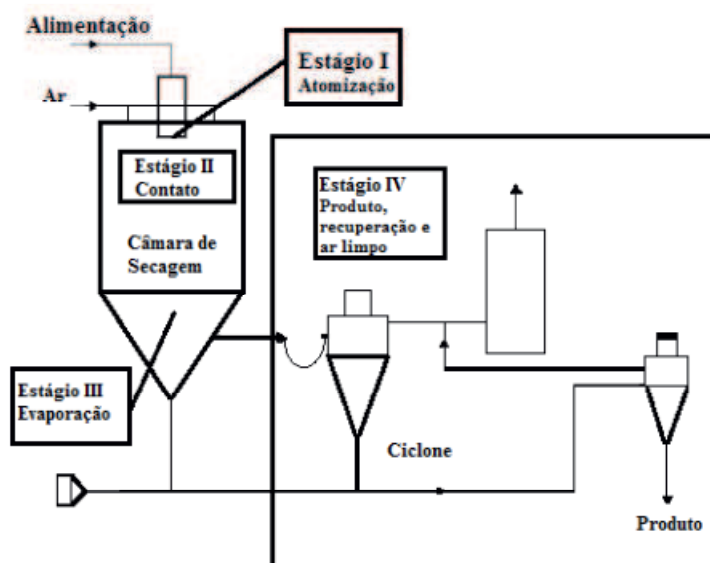
Fonte: TRINDADE; PINHO; ROCHA, 2008.

2.3 *Spray Dryer*

Dentre as técnicas de microencapsulação, a atomização por *spray dryer* tem sido bastante utilizada em diversos segmentos industriais, isto devido a sua rápida e eficiente secagem, seja de alimentos, produtos farmacêuticos, ou outras substâncias. Além do processo de secagem/desidratação, esta é amplamente utilizada para a microencapsulação de produtos farmacêuticos aplicados em sistemas de liberação modificada de fármacos. Este método oferece diversas vantagens, tais como baixo custo de operação, uma alta qualidade das micropartículas formadas, uma capacidade de se utilizar diversas matérias-primas, produção de micropartículas com uma alta área superficial, além de ser um processo de etapa única (OLVEIRA et al., 2009; SILVA et al., 2003; WANG et al., 2016).

Na secagem por *spray-dryer*, também chamada de nebulização, o fármaco encontra-se disperso ou dissolvido em uma solução orgânica ou aquosa do polímero e o sistema é nebulizado numa corrente de ar quente. A operação de secagem por meio da nebulização consiste em uma etapa de passagem de uma solução, de uma suspensão ou de uma emulsão, por um orifício atomizador sendo direcionado para a câmara de secagem sob a forma de gotículas, em cocorrente, contracorrente ou fluxo misto de ar quente, logo esta sequência irá promover a rápida secagem das gotículas, que serão apresentadas na forma de partículas sólidas secas. Durante o processo de evaporação, as gotículas serão transformadas em partículas sólidas, que serão separadas mediante um ciclone primário que se forma na saída da câmara de secagem. Mediante uma ventilação de aspiração apropriada, um ciclone secundário recupera as partículas mais finas que tendem a permanecer em suspensão no recinto de secagem. Ao final do processo as micropartículas obtidas serão separadas e recolhidas, podendo se apresentar sob a forma de pós finos, granulados ou aglomerados (Figura 4) (CALEFFI, 2014; LIU, CHEN, SELOMULYA, 2015; OLVEIRA et al., 2009; SILVA et al., 2003; SCHAFFAZICK, 2003).

Figura 4. Esquema de funcionamento do *spray-dryer*.



Fonte: (CALEFFI, 2014).

A utilização do *Spray dryer* permite a formação de microcápsulas ou microesferas. Os fatores que vão influenciar nas características da formulação das micropartículas são a concentração do polímero que será utilizado, a temperatura e a velocidade de alimentação do sistema (SILVA et al., 2003).

A eficiência de encapsulação mostrada nesse processo normalmente apresenta uma variação entre 70 e 85%, independentemente dos parâmetros do processo que foram utilizados, fato que se deve ao reduzido tempo de preparação e possível liberação gradual do fármaco (GIUNCHEDI; CONTE, 1995). A encapsulação pode ser feita para fármacos hidrossolúveis como lipossolúveis, no entanto, a liberação dos fármacos hidrossolúveis frequentemente apresenta um efeito explosivo inicial elevado, já os fármacos lipossolúveis a liberação apresenta uma cinética próxima de ordem zero (SILVA et al., 2003; SINGH, ABHISHEK; VAN DEN MOOTER, GUY, 2015).

Esta é uma técnica simples e rápida que permite a obtenção do produto final sem que seja necessário recorrer a lavagens para isolar as micropartículas ou eliminar os resíduos dos solventes que foram utilizados. No entanto, como todas as técnicas que podem ser utilizadas para este processo, existem algumas desvantagens na utilização deste método, tais como o uso do calor, o que é capaz de afetar as propriedades dos polímeros e fármacos que sejam termossensíveis, a limitação na escolha do agente encapsulante que, na maioria dos casos, deve apresentar uma baixa viscosidade em altas concentrações e a elevada formação de fibras devido a ligações intermoleculares entre

as cadeias poliméricas e à incapacidade da força de nebulização em quebrar o líquido em gotas (AFTABROUCHAD, DOELKER, 1992; OLIVEIRA, 2009; SILVA, 2003).

É ampla a quantidade de polímeros utilizados na produção de micropartículas por *spray dryer*, podem ser citados quitosana, quitina, dextrana, albumina, colágeno, celulose e derivados, amido e derivados, pectina, alginato, cloreto de polivinila e polimetilacrilato, poliésteres biodegradáveis, polianidridos, polímeros acrílicos, álcool polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), ceras, siloxanos (OLIVEIRA et al., 2009; SILVA et al., 2003).

Os pós nebulizados têm sido caracterizados fisico-quimicamente através de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), da determinação do teor de fármaco, do rendimento da nebulização, da umidade residual, da liberação *in vitro* dos fármacos associados e, ainda, mediante análises através de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) (SCHAFFAZICK, 2003).

2.4 Polímeros, celulose e derivados celulósicos

O desenvolvimento de novos sistemas de liberação tem atraído pesquisadores a investir no uso de matérias primas de fontes naturais, fato que se deve ao fácil acesso e a exploração de recursos ainda não explorados e de baixo custo. Dentro desta classe de matérias primas proveniente de fontes naturais podemos citar os polímeros, que são definidos como macromoléculas, sendo caracterizadas por seu tamanho, sua estrutura química e suas interações tanto intra como intermoleculares. Apresentam unidades químicas que são unidas por meio de ligações covalentes, que se repetem ao longo da cadeia. Podem ser naturais, tais como a seda, a celulose, as fibras de algodão etc., ou sintéticos, como o polipropileno (PP), o poli(tereftalato de etileno) (PET), o polietileno (PE), o policloreto de vinila (PVC) etc. (SPINACÉ; DE PAOLI, 2004). São abundantemente utilizados nas indústrias têxteis, alimentícia, de tintas, na produção de papel, indústria cosmética e também na área biomédica, fato atribuído a sua estrutura e propriedades diversas (JANI et al., 2009; AGGARWAL; GOEL; SINGLA, 2011).

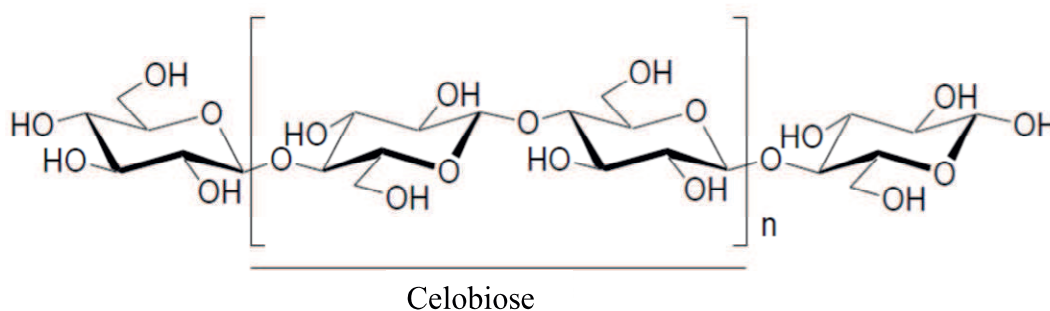
Por representarem uma classe de material bastante versátil, os polímeros estão disponíveis para várias aplicações nas mais diversas áreas, inclusive a farmacêutica. Polímeros naturais, naturais modificados e sintéticos são amplamente utilizados como excipientes farmacêuticos tanto para a formulação de cosméticos como para a produção de medicamentos de liberação convencional e de liberação modificada. Atualmente, os

polímeros estão sendo estudados e desenvolvidos para atuarem como moduladores e direcionadores da liberação de fármacos em sítios específicos no organismo. A indústria tem inserido largamente em formulações farmacêuticas os polímeros biodegradáveis, bioadesivos, biomiméticos e hidrogéis responsivos. Os avanços na idealização de novos Sistemas de Liberação de Fármacos somente são e serão permitidos a partir do desenvolvimento de polímeros projetados especificamente para a área farmacêutica (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Quanto a fonte de obtenção, este material macromolecular pode ter sua origem através de fontes naturais, os chamados biopolímeros, ou resultar de modificações químicas, ou ser um produto obtido através de sínteses orgânicas ou inorgânicas (SIONKOWSKA, 2011). Há um interesse particular pelos polímeros de origem natural em função das características intrínsecas do produto ou relacionadas ao processo de produção.

Um dos mais importantes e utilizado polímero natural existente é celulose, esta constitui o principal componente da parede celular vegetal, estando presente em diferentes partes, tais como folhas, frutos, hastes e estruturas rígidas (como caule), sendo descoberta em 1838 pelo Físico Payen, este polímero possui uma estrutura química definida, sendo um homopolissacarídeo de cadeia linear, formado por unidades repetidas de celobiose (duas moléculas de glicose - Figura 5), unidas por ligações glicosídicas do tipo β -(1-4). Possui fórmula molecular $(C_6H_{10}O_5)_n$ e nomenclatura química β -1,4-poliacetil de celobiose (4-O- β -D-glucopiranosil-D-glucose) (LAVOINE et al., 2012). Devido à eliminação de água da unidade de glucose, no momento de sua condensação para formá-lo, o polímero é considerado anidro. A designação D refere-se ao posicionamento do grupo OH (hidroxila) à direita do átomo de carbono assimétrico (CHEN, JINGHUAN, 2016; CRUZ, 2010; DANTAS, 2011).

Figura 5. Estrutura da celobiose, unidade constitucional da celulose.



Fonte. Siqueira; Bras; Dufresne (2010).

Para a obtenção da celulose, diferentes materiais podem ser utilizados, sendo a madeira com elevado grau de pureza a principal fonte em uso pela indústria (UMA MAHESWARI et al., 2012). No entanto, como o consumo de madeira e papel cresce a níveis alarmantes a cada dia no mundo todo, inclusive em países onde os recursos deste insumo são bastante limitados, e o tempo necessário para reposição de árvores de grande porte é relativamente longo, tem sido crescente o interesse por fontes alternativas de matérias-primas para produção de celulose, incluindo animais marinhos (tunicado), algas, fungos, invertebrados, bactérias e outras espécies vegetais (CRUZ et al., 2011). As fontes vegetais geralmente utilizadas são culturas de crescimento rápido ou que gerem resíduos fibrosos na agroindústria e/ou biomassa, como coqueiro, algodão, soja, sisal, cana-de-açúcar, milho, arroz, feijão e caroços de manga (CHEN, JINGHUAN, 2016; KAMEL et al., 2008; VIEIRA et al., 2007; LIMA et al., 2013; FLAUZINO NETO et al., 2013).

Os métodos de obtenção da celulose podem ser bem variados usando a técnica de extração a partir destas fontes vegetais, no entanto, é necessário considerar a melhor escolha do método extrativo, levando em consideração o objetivo final em termos de modificação da estrutura e características do polímero, como também avaliação econômica e o impacto ambiental da tecnologia (HARMSSEN et al., 2010). Dependendo da fonte a ser utilizada, a extração pode ser feita em uma única etapa de processamento, ou, na maioria dos casos, em uma combinação de pré-tratamentos (hidrólise enzimática, exposição a elevada pressão de vapor, e solventes orgânicos) para solubilizar os materiais lignocelulósicos, seguida por uma etapa de purificação (FAN et al., 2013; COSTA et al., 2013; HARMSSEN et al., 2010).

O Grupo de Reciclagem de Polímeros da Universidade Federal de Uberlândia – UFU / MG, coordenado pelo Prof. Guimes Rodrigues-Filho, desenvolveu, adaptou e otimizou uma tecnologia para extração de celulose que tem sido aplicada com sucesso em diferentes resíduos agroindustriais. O método está baseado no pré-tratamento da matéria-prima com solução de hidróxido de sódio (NaOH 1M), com ajustes de pH na faixa 4,5- 5,0 com ácido clorídrico (HCl 1% v/v) ou ácido acético (CH₃COOH 10% v/v), seguida por reações de hidrólise em uma mistura etanol/ácido nítrico (80:20) v/v (RODRIGUES-FILHO et al., 2000).

Os tratamentos químicos se fazem necessários durante o pré-processo de extração, em alguns casos para separar a celulose dos demais resíduos lignocelulósicos, bem como para expor as regiões amorfas da celulose para posteriores modificações

químicas (ALMEIDA, 2009). Na dissolução ou afrouxamento das rígidas estruturas da lignina utiliza-se, geralmente, solventes como álcoois de baixo peso molecular, piridina, dimetilsulfóxido e acetona, bem como recorre-se a temperaturas elevadas que favoreçam reações de despolimerização (O'CONNOR et al., 2007; HARMSEN et al., 2010).

A celulose se apresenta como um material branco, fibroso de diferentes formas cristalinas (polimorfismo), constatadas através das técnicas de ressonância magnética nuclear (RMN), espectroscopia na região do infravermelho e estudos de difração de raio X. Possui uma estrutura altamente semi-cristalina e organizada devido ao posicionamento dos seus grupos hidroxilas, que ficam nas cadeias poliméricas lineares formando as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares. O grau de cristalinidade da celulose pode variar de 50 a 90%, em alguns casos até 95 %, esta proporção varia devido às técnicas empregadas para a verificação da cristalinidade, origem da amostra, durante o processo de purificação, entre outros fatores. Devido a essa grande cristalinidade que se apresenta de forma bastante natural, a celulose não é solúvel em solventes convencionais e a solubilidade das fibras de celulose vem apenas de seus segmentos amorfos (OSULLIVAN, 1997; HON, 1994; BOLUK, 2005; ASS et al., 2006; DANTAS, 2011). Existem poucas informações estruturais acerca das regiões amorfas da celulose, quando essas são comparadas com o grande número de informações provindas da caracterização de sua estrutura cristalina.

A celulose apresenta algumas características intrínsecas como: se decompor abaixo do seu ponto de fusão, tornando assim, impossível o processamento no estado fundido; segundo, a celulose é insolúvel em água e em muitos outros solventes por conta das ligações de hidrogênio formadas na molécula. Logo, foram desenvolvidas algumas conversões que melhoraram estas características, tais como, a conversão da celulose em ésteres de celulose, sendo possível produzir materiais que podem ser processados no estado fundido ou podem ser solubilizados com uma facilidade bem maior (DANTAS, 2011).

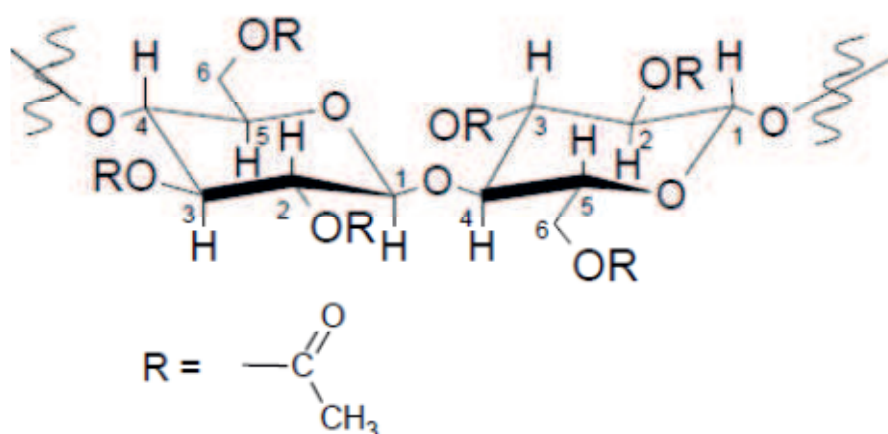
Os ésteres de celulose apresentam um papel vital no desenvolvimento de alguns sistemas por apresentar propriedades intrínsecas altamente relevantes tais como baixa toxicidade, boa estabilidade, elevada permeação à água, elevada temperatura de transição vítrea (Tg), produção de filmes resistentes, além de uma boa compatibilidade com uma série de agentes ativos e habilidade para a formação de micro e nanopartículas. Dentre os ésteres de celulose, podemos citar o acetato de celulose como

apresentando uma grande vantagem por ser um polímero que pode ser produzido facilmente a partir de reações de acetilação da celulose, tanto pela rota homogênea como pela heterogênea, usando ácido acético como solvente, ácido sulfúrico como catalisador e anidrido acético como agente acetilante. Na produção pela rota heterogênea o tolueno é empregado durante a síntese como agente não inchante. Outros aspectos responsáveis pelo apelo comercial mostrado pelo acetato de celulose são a fácil processabilidade a partir de soluções produzidas com solventes orgânicos e a biodegradabilidade, dependendo do grau de substituição (CRUZ et al., 2011; SASSI; CHANZY, 1995).

A formação dos ésteres se dá a partir do momento em que ocorre a substituição dos grupos hidroxilas das unidades monoméricas da celulose por grupos acila. A diminuição da quantidade de grupos OH na cadeia de celulose levará a formação de derivados, normalmente mais solúveis em solventes convencionais, passando-se a trabalhar com materiais menos cristalinos devido à diminuição das possibilidades de ligação de hidrogênio intra e intermoleculares (DANTAS, 2011).

O acetato de celulose (Figura 6) é o mais comum éster orgânico de celulose, sintetizado a partir de celulose e ácido sulfúrico com anidrido acético. Apresenta grande importância comercial devido a sua larga aplicação em fibras, plásticos, nas indústrias alimentícia e farmacêutica, dentre outros (CRUZ, 2010; DANTAS, 2011; DAUD, W.W.R; DJUNED, F.M, 2015).

Figura 6: Estrutura do acetato de celulose.



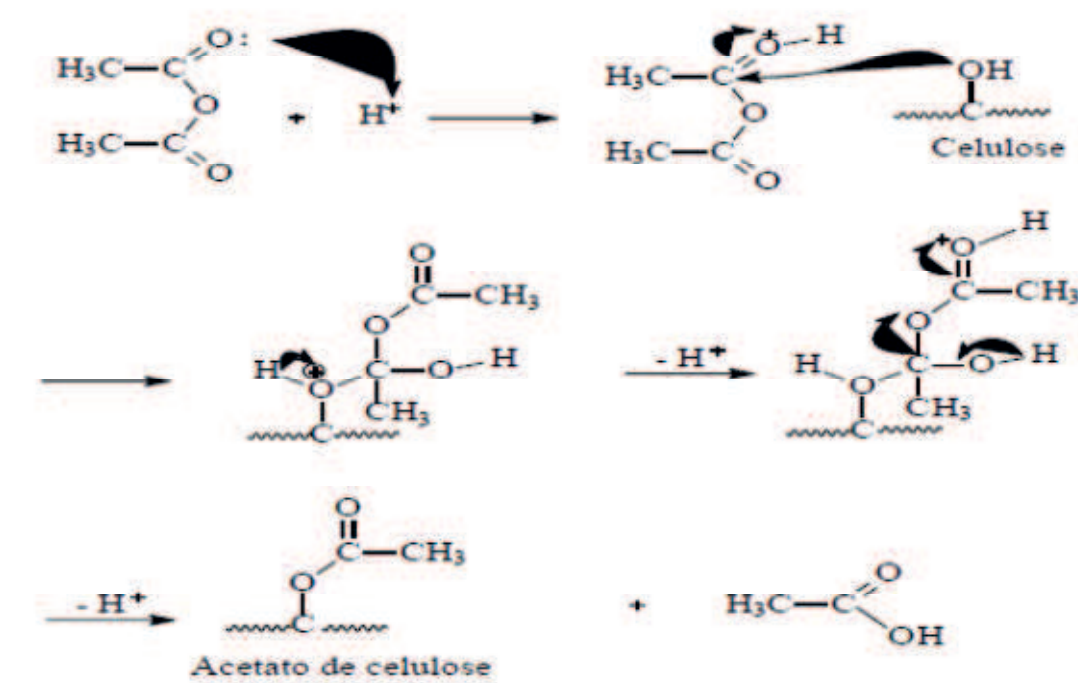
Fonte: (CERQUEIRA et al., 2010).

O Processo de obtenção do acetato se dá a partir da esterificação dos grupos hidroxila das unidades de anidroglicose com grupos acetila. Cada unidade de

anidroglicose contém três grupos hidroxilas livres, ligados aos carbonos 2, 3 e 6; portanto, materiais com diferentes grau de substituição (GS) podem ser obtidos. O GS é definido como sendo o número médio de grupos hidroxilas, esterificadas com grupos acetilas, por unidade de anidro glicose da celulose; pode variar de zero, para a celulose, até três, no caso de um triacetato (CRUZ, 2010).

O acetato de celulose pode ser obtido a partir de uma reação de acetilação da celulose, sendo pelo método homogêneo ou heterogêneo. A Figura 7 mostra o esquema do mecanismo da reação de acetilação da celulose.

Figura 7. Esquema do mecanismo da reação de produção do acetato de celulose.



Fonte: (CRUZ, 2010).

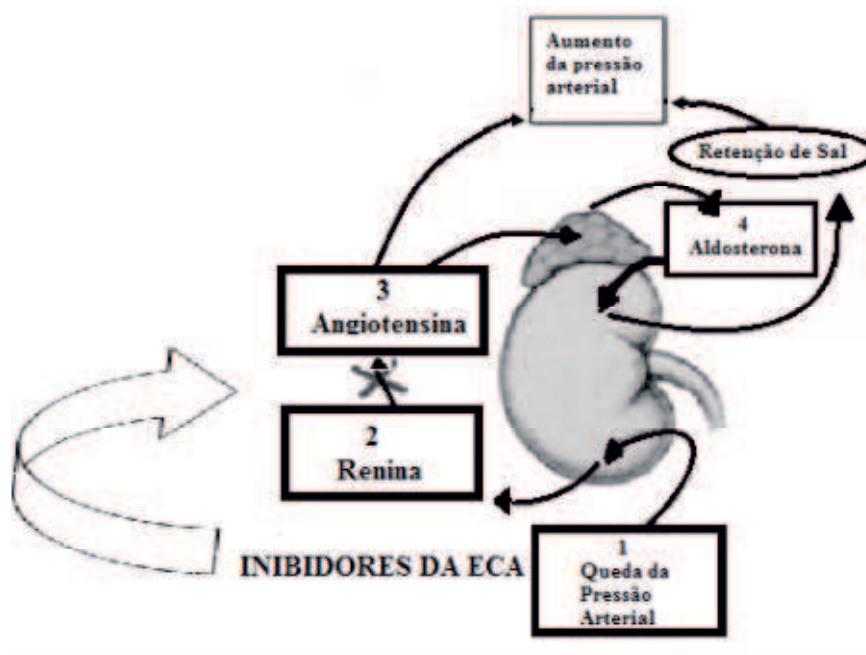
2.5 Captopril: utilização como fármaco modelo

A hipertensão arterial (HA) é, na atualidade, a doença cardiovascular crônica mais diagnosticada, sendo a grande desencadeadora dos acidentes vasculares cerebrais. Ela pode conduzir a uma insuficiência cardíaca congestiva, aneurisma dissecante da aorta, infarto do miocárdio e hipertrofia ventricular esquerda. Logo, tem-se um grande problema de saúde pública a nível mundial, o que tem feito com que ocorra um aumento significativo na procura e desenvolvimento de fármacos e sistemas de liberação que melhorem a qualidade de vida dos portadores de HA. (SUCAR, 2000).

Na terapia anti-hipertensiva o medicamento considerado de escolha é o captopril, fato este que está relacionado as suas características tais como: apresentar uma boa eficácia terapêutica e uma reduzida toxicidade. Suas concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas 1 hora após sua administração por via oral tendo seu tempo de ação limitado, a apenas 6 a 8 horas, apresenta uma rápida depuração (com tempo de meia vida de, aproximadamente, 2 horas), existindo a necessidade de administração do fármaco até três vezes ao dia (STULZER; SILVA, 2007; FRAGA et al, 2010).

O captopril é um anti-hipertensivo clássico que apresenta absorção no trato gastrointestinal apresentando uma biodisponibilidade de 62-65%. Seu mecanismo de ação hipotensor (Figura 8) está estabelecido através da inibição da enzima conversora de angiotensina, levando a uma redução da angiotensina II, que se liga a receptores específicos na membrana celular de vários tecidos, exercendo uma ação fisiológica de regulação da tensão arterial e sendo um potente agente vasopressor. Seu perfil farmacocinético está caracterizado por meio de uma excelente absorção no trato gastrintestinal, no entanto, esta poderá ser reduzida em até 40% quando há presença de alimentos. Apresenta uma baixa ligação às proteínas plasmáticas, em torno de 30%, praticamente não apresentando metabolismo hepático. O captopril mostra um perfil compatível para a realização de associação com outros medicamentos. No entanto, em alguns casos interações indesejáveis estão bem documentadas, como é o caso da sua associação com o lítio e com os medicamentos que aumentam a atividade simpática, como os bloqueadores ganglionares e dos neurônios adrenérgicos (KAYA, A. et al. 2016; SOARES et al. 2006; SUCAR, 2000).

Figura 8. Ação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina

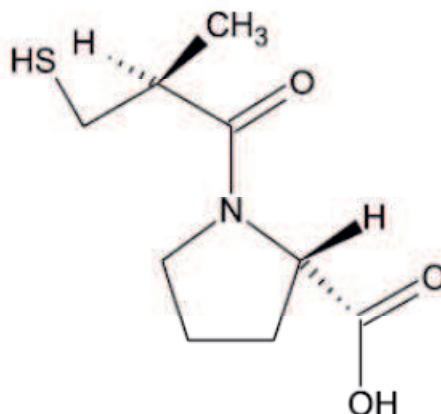


Fonte: LONGO, MARTELLI, ZIMMERMANN; 2011.

O captopril (D-2-metil-3-mercaptopropanol- L-prolina - Figura 9) foi o primeiro inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) disponibilizado no mercado, sendo considerado o protótipo do grupo ou o de primeira geração. Seu desenvolvimento se deu por meio de um planejamento racional, sendo também o único inibidor da ECA que contém um grupamento sulfidríla. Sua indicação terapêutica se faz nos casos de tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca congestiva (STULZER; SILVA, 2007).

Em relação a suas características físico-químicas o captopril se apresenta como pó cristalino branco ou quase branco sendo solúvel em água, metanol e diclorometano e solúvel em soluções diluídas de hidróxidos alcalinos. Sua massa molar é de 217,29 g/mol com valores de pKa de 3,7 e 9,8. O captopril apresenta uma elevada susceptibilidade à degradação oxidativa, à temperatura e à umidade elevada, o que pode acarretar na sua degradação com possível formação do dissulfeto de captopril, através de um complexo mecanismo envolvendo a função tiol. Logo, medidas preventivas da degradação do fármaco compreendem principalmente a utilização de barreiras efetivas contra oxigênio e umidade. Esses procedimentos permitem um prazo de validade adequado em condições ambientais de elevado calor e umidade (MARCATTO et al, 2006; NART, 2015).

Figura 9. Fórmula estrutural do captopril.



Fonte: FRAGA et al., 2010.

Assim como todos os fármacos utilizados no tratamento da hipertensão arterial apresenta vantagens e desvantagens, o captopril também apresenta pontos positivos e negativos durante sua utilização terapêutica (STULZER; SILVA, 2007). Dentre as desvantagens na sua utilização podem citar-se as principais reações adversas: tosse seca, alteração do paladar e, mais raramente, reações de hipersensibilidade com erupção cutânea e edema angioneurótico. Já nos casos de indivíduos com insuficiência renal crônica, o quadro de hiperpotassemia pode eventualmente ser agravado. Em pacientes com hipertensão renovascular bilateral ou unilateral associada ao único rim, pode ocorrer a redução da filtração glomerular com aumento dos níveis séricos de uréia e creatinina. Seu uso em pacientes com função renal reduzida pode causar um aumento aproximadamente 30% nos níveis séricos de creatinina, no entanto, seu uso a longo prazo, promove um efeito nefroprotetor. Nos casos de associação a algum diurético, a ação anti-hipertensiva dos inibidores da ECA é aumentada, o que pode levar a uma hipotensão postural. Seu uso é contraindicado na gravidez pelo risco de complicações fetais. Desta forma, seu emprego deve ser cauteloso e frequentemente monitorado em adolescentes e mulheres em idade fértil (V DIRETRIZES, 2006).

Devido a algumas reações serem bem inapropriadas, a literatura mostra o aumento constante nas pesquisas em busca por novos fármacos e formulações anti-hipertensivas, que apresentem uma melhor especificidade aliada a uma diminuição dos efeitos colaterais apresentados. Dessa forma, uma formulação de captopril de liberação modificada traria muitos benefícios aos pacientes como a diminuição da frequência de administração, aumento da adesão e eficácia do tratamento, diminuição das flutuações da concentração sanguínea do fármaco e diminuição dos efeitos colaterais. O

desenvolvimento de uma forma farmacêutica de liberação modificada de captopril tem sido um tópico de pesquisa estudado por um longo período de tempo. No entanto, foram encontradas dificuldades para o seu desenvolvimento pelo fato deste se degradar na presença de água e umidade. Estes estudos incluem o uso de polímeros para revestimento na preparação de cápsulas e comprimidos, algumas formulações diferenciadas como *pellets*, ciclodextrinas, sistemas bioadesivos, transdérmicos, bombas osmóticas, grânulos e matrizes. Estudos preliminares demonstraram que o método de revestimento por leito fluidizado utilizando polímeros pode aumentar a estabilidade do captopril (STULZER; SILVA, 2007).

As preparações de liberação modificada têm como objetivo principal a dissolução gradual do fármaco, desta forma, é possível se manter uma concentração plasmática em níveis terapêuticos por um período de tempo maior, sendo esta uma alternativa para minimizar a frequência de administração de doses. Logo, tem-se que essas formulações proporcionam a diminuição dos efeitos colaterais, aumentam a eficácia terapêutica e a adesão ao tratamento (PEZZINI et al., 2007).

2.6 Palma Forrageira - Fonte natural para obtenção da celulose

A palma forrageira é utilizada pelo homem desde o período pré-hispânico no México, apresentando um papel relevante na economia agrícola do Império Asteca, juntamente com o milho e o agave, sendo estas as espécies vegetais mais antigas cultivadas no território mexicano. O fruto da palma na alimentação humana era bastante comum no México desde o período que antecedeu a colonização espanhola. Após a colonização, a fruta manteve seu importante papel na dieta da população mexicana, passado um século após a conquista, esta já estava sendo consumida no Sul da Itália e na ilha da Sicília (LOPES, 2012).

Com o passar dos séculos esta planta foi sendo cultivada em outros continentes, dentre eles o continente da América do Sul, tendo um vasto cultivo em países tropicais como o Brasil. No Brasil algumas regiões são mais propícias ao cultivo desta planta, temos que no semiárido nordestino a predominância botânica é da vegetação chamada de “caatinga”, representada por 73% de plantas xerófilas e entre estas muitas cactáceas, altamente resistentes a longos períodos estivais, em ajustamento fitológico único no mundo dos vegetais para condições adversas do meio. As regiões áridas e semiáridas

representam aproximadamente 55% das terras do mundo, perfazendo um total de 2/3 da superfície de 150 países, abrangendo quase um bilhão de pessoas. O Semiárido brasileiro ocupa cerca de 10% do território nacional e ao redor de 70% da área da região Nordeste, além do norte de Minas Gerais. A maior área de produção da palma forrageira no Nordeste se concentra no agreste e sertão dos estados de Pernambuco, Paraíba, Alagoas, Rio Grande do Norte e Bahia (NUNES, 2011; OLIVEIRA; JUNQUEIRA; MASCARENHAS, 2011). Nessa região, as palmas forrageiras dos gêneros *Opuntia* e *Nopalea* têm sido largamente utilizadas visando à suplementação dos animais nos períodos críticos de estiagem. A palma é uma planta forrageira bem adaptada às condições do semiárido nordestino, suportando déficits hídricos, em função das suas propriedades fisiológicas, caracterizadas por um *apparatus* fotossintético eficiente. Assim, a utilização da palma gigante (*Opuntia ficus-indica*) como forragem para os animais foi ganhando espaço, sobretudo nos Estados de Pernambuco, Paraíba, Alagoas, e em algumas regiões do Ceará, Sergipe, Bahia e Rio Grande do Norte, onde a planta se aclimatou bem e apresenta boa produção de massa verde (LOPES, 2012; NUNES, 2011).

Além de ser utilizada como forragem, em algumas regiões do globo, a palma forrageira tem diferentes utilizações como, por exemplo, no México e em algumas regiões da América Latina, a *Opuntia* é cultivada para produção de verdura (nopalito), fruto (figo-da-Índia) e em alguns países da África, as raquetes de palma faz parte da dieta de humanos sendo utilizada como alimento por apresentar alto teor de água, ser rica em carboidratos não fibrosos; apresenta alto teor de cinzas, embora possua baixos teores de proteína bruta. Em outros países a palma forrageira é utilizada como planta medicinal e também entra na composição de medicamentos, cosméticos e corantes, na conservação e recuperação de solos, produção de biogás, cercas vivas, paisagismo, além de uma infinidade de usos. (WANDERLEY et al., 2002; NUNES, 2011; RAMOS et al., 2011, LOPES, 2012).

A palma forrageira é a espécie vegetal mais explorada e distribuída nas zonas áridas e semiáridas do mundo. No entanto, sua real dimensão produtiva ainda não foi plenamente conhecida no Nordeste brasileiro. Assim, excelentes oportunidades advindas do correto cultivo e aproveitamento da palma forrageira para a melhoria dos índices sociais e econômicos desse espaço geográfico, mediante a geração de postos de trabalho, renda, oferta de alimentos e preservação ambiental vêm sendo desperdiçadas (LEITE, 2006; CHIACHIO; MESQUITA; SANTOS 2006).

A palma gigante possui como características bem definidas o seu porte arborescente, coroa larga, glabra, 60-150 cm de largura do caule, raquetes obovaladas com 30 a 60 cm de comprimento, 20 a 40 cm de largura e 19 a 28 cm de espessura, cor verde escura, cobertas de uma camada de cera, cuja espessura atinge 10 a 50 μm . Suas flores possuem 7-9 cm de comprimento, com cor laranja ou amarela, o pericarpo é 2-2,5 vezes mais comprido do que o perianto. O fruto possui sabor doce, sendo succulento e comestível, apresentando 5 a 10 cm de comprimento e 4 a 8 cm de largura, coloração variável, desde a amarela, laranja e vermelha com grande quantidade de polpa e casca bem delgada. As sementes se apresentam de forma obovoladas e discóides com 3 a 4 mm de diâmetro. As aréolas estão dispostas em 8-9 séries espirais, piriformes, com 2-4,5 mm de comprimento e cerca de 1-3 mm de largura, apresentam ausência de espinhos ou um número bem reduzido. Os estômatos aparecem uniformemente de ambos os lados da superfície do caule. Na *Opuntia ficus-indica* são cerca de 15 a 35 por mm^2 . O sistema radicular é constituído de raízes carnosas e superficiais, com uma distribuição na faixa horizontal, cuja distribuição pode depender tanto do solo como do manejo da cultura. Quatro tipos de raízes podem ser observadas: as estruturais, as absorventes, em esporão e as desenvolvidas de aréolas. Em todos os tipos de solos, as raízes absorventes atingem uma profundidade máxima de 30 cm e uma dispersão de 4 a 8 cm. Todas estas características xeromórficas garantem a sua sobrevivência por longos períodos de seca (SCHEINVAR, 2001; SUDZUKI-HILLS, 2001; NUNES, 2011).

Figura 10. Fotografia da *Opuntia ficus-indica* L.(Miller) – variedade IPA 20.



Fonte: MALHEIROS, 2014.

2.7 Técnicas analíticas de caracterização

As etapas de desenvolvimento de um medicamento e a utilização de sistemas poliméricos que modificam a liberação dos fármacos a partir da forma farmacêutica incluem estudos de pré-formulação e avaliação e controle de qualidade do produto final; logo, a completa caracterização das propriedades físico-químicas e possíveis interações de todos os insumos farmacêuticos utilizados é de extrema necessidade. Para que esta caracterização seja realizada, diferentes técnicas analíticas são utilizadas, entre as quais se destacam as análises térmicas, os métodos espectroscópicos, a difração de raios-X e a microscopia (CHADHA; BHANDARI, 2014).

2.7.1 Análises térmicas

As análises térmicas compreendem um grupo de técnicas, na qual a propriedade física de uma substância e/ou seus produtos de reação são medidas. O processo acontece enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura aplicada externamente. De acordo com Chadha e Bhandari (2014), estas técnicas são usadas como indicadores diretos de incompatibilidades físico-químicas entre os componentes das formulações e são capazes de analisar um número elevado de amostras em um curto intervalo de tempo.

As principais técnicas termoanalíticas deste grupo são a Termogravimetria (TGA), na qual se acompanha a variação de massa da amostra em função da temperatura e/ou tempo, enquanto a amostra é submetida a uma programação controlada de temperatura, a variação de massa corresponde à formação ou rupturas de novas ligações químicas que ocorre com o aumento da temperatura e estão frequentemente associadas à decomposição da amostra, dessorção e volatilização; e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC - do inglês “*Differential Scanning Calorimetry*”), na qual se acompanha a variação da energia entre a amostra e a referência, em função da temperatura, também de acordo com uma programação controlada (MATOS; MERCURI; BARROS, 2009).

A DSC é a técnica que estabelece uma relação direta entre fluxo de aquecimento diferencial e temperatura, para gerar endotermas e exotermas, que, quando integradas, identificam a quantidade de calor envolvida na reação (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Uma análise importante mostrada pela DSC é transição de fases, que, em se tratando de polímeros, corresponde à temperatura transição vítrea (T_g) ou transição cristalina, sendo um parâmetro importante para avaliar a compatibilidade e estabilidade (COSTA, SOUSA LOBO, 1999; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). A transição vítrea pode ser compreendida como o intervalo de temperatura na qual ocorre a maior mobilidade da cadeia polimérica e o polímero passa de um estado mais ordenado para um estado menos rígido.

Estas técnicas têm sido amplamente utilizadas na área farmacêutica para o desenvolvimento, a produção e o controle de qualidade de medicamentos. Suas principais aplicações estão diretamente relacionadas aos estudos de interação entre princípio ativo e excipientes, na determinação de pureza, na identificação de polimorfos, avaliação da estabilidade de formas farmacêuticas e na caracterização de matéria-prima e de produtos acabados e em estudos de decomposição térmica de fármacos e medicamentos.

2.7.2 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

O FT-IR é caracterizado como uma técnica analítica que identifica compostos orgânicos através da formação de interferogramas específicos para cada substância a partir de diferentes padrões de absorção (WANG, 2012). Essa técnica apresenta vantagens como uma boa sensibilidade analítica, facilidade no preparo do material, dispensa calibração manual pelo analista (autocalibração) e economia de tempo nas análises, que geralmente levam apenas poucos segundos.

O FT-IR contém um dispositivo óptico chamado de interferômetro, este consegue obter todas as frequências infravermelhas da molécula, o que ocorre simultaneamente, a partir de um único sinal produzido. A amostra é exposta a uma radiação que parcialmente será transmitida e parte será absorvida. Ao final do processo será gerado um sinal que pode ser “decodificado” pela operação matemática conhecida como transformada de Fourier, o que irá gerar um espectro de absorção e transmissão, que é visualizado pelo analista na forma de um gráfico de velocidade versus frequência (PAVIA et al., 2012).

2.7.3 Difração de Raios-X

A difração de raios-x está entre as técnicas de caracterização de materiais mais indicadas na determinação das fases cristalinas presentes em alguns materiais. Fato que é possível porque na maior parte dos sólidos (cristais), os átomos se ordenam em planos cristalinos separados entre si por distâncias que apresentam a mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios X. Logo, ao incidir um feixe de raios X em um cristal, o mesmo interage com os átomos presentes, originando desta forma o fenômeno chamado de difração. A difração de raios X acontece segundo a Lei de Bragg, que estabelece a relação entre o ângulo de difração e a distância entre os planos que a originaram. Dentre as vantagens da utilização da técnica de difração de raios X para a caracterização de materiais, destacam-se a rapidez e simplicidade do método, a alta confiabilidade mostrada nos resultados obtidos e a possibilidade de análise de materiais compostos por uma mistura de fases e uma análise quantitativa de cada fase (ALBERS et al., 2002).

A difração de raios-x tem sido bastante utilizada na identificação de regiões amorfas ou cristalinas em fármacos e excipientes, como também na avaliação de interações relacionadas a umidade e cristalinidade do material (CHADHA; BHANDARI, 2014).

2.7.4 Microscopia eletrônica de varredura

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) é uma técnica que tem sido bastante usada pelos pesquisadores em várias áreas, se mostra versátil, sendo usada rotineiramente para a análise microestrutural de materiais sólidos, uma vez que ela abrange um conjunto de técnicas que possibilitam a caracterização da morfologia do material, composição química e determinação da estrutura atômica. O MEV é usado para estudar as superfícies dos materiais poliméricos tais como plásticos, filmes, membranas, fibras e compósitos (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007).

Apresenta algumas vantagens como alta resolução, imagens com elevada profundidade de foco e aparência tridimensional, além da possibilidade de combinar a análise microestrutural com a microanálise química através do espectrômetro por energia dispersiva - EDX, acoplada a grande maioria dos MEV (DEDAVID; GOMES; MACHADO, 2007). No que se refere a caracterização de polímeros e liberação de fármacos (*drug delivery*), o MEV disponibiliza informações importantes relativas a forma, tamanho, distribuição e rugosidade.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral do presente projeto foi produzir sistemas matriciais microparticulados de acetato de celulose obtido a partir da celulose extraída da palma forrageira, *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller, contendo o captopril como fármaco modelo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste projeto foram:

1. Desenvolver metodologia para a produção de acetato de celulose a partir da celulose extraída da *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller;
2. Desenvolver metodologia para a produção e caracterização de micropartículas de acetato de celulose para a liberação controlada de fármacos;
3. Adaptar metodologia para a incorporação do captopril na micropartícula e sua devida caracterização físico-química.

Capítulo 2

Utilização da *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller (palma forrageira) para a produção de micropartículas de acetato celulose contendo captopril

Alana Rafaela Albuquerque Barros^a, Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno^{a, b*}

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande – PB, Brazil.

^bDepartamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande – PB, Brazil.

E-mail: bolivarpqld@pq.cnpq.br

RESUMO

A palma forrageira, *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller, uma planta natural de regiões semiáridas, apresenta em sua composição a celulose, um polímero natural utilizado como matéria-prima para a obtenção de seu derivado, o acetato de celulose, para aplicação na microencapsulação de fármacos. No entanto, a origem e processamento químico da matéria prima para obtenção do polímero, influenciam diretamente nas características da matriz. Este estudo teve por objetivo utilizar o acetato de celulose obtido a partir da *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller na produção de matrizes para liberação controlada de fármacos. As micropartículas foram produzidas por *spray drying* e avaliadas quanto à morfologia, cristalinidade e possíveis alterações após a incorporação do captopril. Os resultados mostraram que o acetato de celulose foi sintetizado eficientemente, sendo este trissubstituído, o sistema microparticulado obtido mostrou-se esférico, predominantemente amorfo e sem alterações após a incorporação do fármaco. Devido a estas características, podemos inicialmente concluir que este sistema apresenta-se com boas perspectivas para a incorporação de fármacos com características semelhantes a do captopril.

Palavras chave: acetato de celulose; captopril; micropartículas; palma forrageira.

1. INTRODUÇÃO

As regiões áridas e semiáridas circundam aproximadamente um terço da área terrestre do mundo e são habitadas por cerca de 400 milhões de pessoas. No caso do Brasil, o semiárido está delimitado numa vasta área, que envolve de 750.000 a 850.000 km², o que equivale a 48% da área total da região Nordeste correspondendo a 10% de todo o território nacional, sendo uma região caracterizada por escassez e irregularidades de chuvas. Adaptada ao clima semiárido, a palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller), cuja área cultivada no Brasil está situada na faixa de 550.000 ha, aparece nesse contexto como alternativa de cultivo, visto ser uma cultura com mecanismo fisiológico

especial, no que se refere à absorção, aproveitamento e perda de água devido ao seu elevado potencial de produção de fitomassa nas condições ambientais do semiárido (RAMOS, et al. 2011; SILVA, et al.; 2014).

No entanto, apesar se apresentar um elevado potencial produtivo e algumas utilidades que vão desde a alimentação animal e humana, função medicinal, até a elaboração e composição de cosméticos, a palma não tem sido adequadamente explorada do ponto de vista tecnológico (SILVA, 2012).

A composição química da palma forrageira vai depender da espécie e da idade da planta. Os níveis de carboidratos encontrados são elevados, bem como os teores de cinza. Apresenta teor de fibra em torno de 26,8%, composta pela celulose, hemicelulose e ligninas, e baixo teor de proteína bruta (4 a 5,3%) (FILHO, 2014). Componente estrutural da parede celular vegetal, a celulose está presente nas diferentes partes do vegetal e apresenta uma estrutura química capaz de ser modificada através de reações químicas, gerando produtos derivados com diferentes características físico-químicas (LAVOINE et al., 2012; VIERA et al., 2007).

Dentre os derivados obtidos da celulose, o acetato de celulose mostra-se como sendo o de maior importância econômica e industrial (BRUM, et al. 2012).

Logo, a busca por novos materiais que apresentem características biodegradáveis, baixa toxicidade e boa biocompatibilidade com outros componentes tem sido objeto de investigação no desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos (OLIVEIRA, 2015).

Desta forma, os polímeros representam uma das classes de materiais mais versáteis que estão disponíveis para aplicações em diversas áreas, inclusive a farmacêutica. Atualmente, polímeros são desenvolvidos para atuarem como moduladores e direcionadores da liberação de fármacos em sítios específicos no organismo (VILLANOVA; ORÉFICE; CUNHA, 2010).

Os polímeros apresentam uma vasta utilização na produção de sistemas microparticulados. A microencapsulação de fármacos é uma técnica que, como o nome sugere, envolve a encapsulação de pequenas partículas do fármaco ou solução do fármaco em um revestimento polimérico (STULZER et al., 2007).

Entre as técnicas de produção de micropartículas, a secagem por *spray dryer* é uma das mais utilizadas pela indústria, por se mostrar econômica, com disponibilidade de equipamentos e métodos de produção relativamente baratos quando comparados com outros métodos. A microencapsulação realizada em um *spray dryer* envolve as etapas

básicas de preparação da dispersão ou emulsão a ser processada; homogeneização da dispersão; e, finalmente, a atomização da massa dentro da câmara de secagem (CALEFFI, 2014).

Esta técnica tem sido utilizada para microencapsulação de produtos farmacêuticos aplicados em sistemas de liberação modificada de fármacos (OLIVEIRA, et al., 2009).

Para este tipo de sistemas, as doenças crônicas podem representar o principal alvo de desenvolvimento e aplicação na terapêutica. Dentre as doenças crônicas que mais acarretam a utilização de medicamentos temos a hipertensão arterial sistêmica (HAS). O medicamento protótipo para a HAS é o captopril, um inibidor da enzima conversora de angiotensina. Estima-se que aproximadamente 75% dos pacientes tratados com captopril apresentem um efeito satisfatório na redução da pressão arterial sistêmica. No entanto, existem algumas desvantagens em relação ao seu uso, como o reduzido tempo de meia-vida, sendo necessária a administração mais de uma vez ao dia, o que acarreta em variações nos picos da atividade farmacológica (SIMKO et al., 2015; LIU, et al. 2015).

Portanto, este trabalho tem como objetivos desenvolver micropartículas de acetato de celulose, a partir da celulose extraída da palma forrageira, contendo captopril e caracterizá-las físico-quimicamente e morfologicamente.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Caracterização da Palma Forrageira

2.1.1 Material e matéria prima vegetal

Álcool etílico absoluto (99,3%) P.A., ácido nítrico 65% P.A., hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, ácido acético e clorito de sódio.

Amostras da *Opuntia ficus-indica*, variedade IPA-20, foram coletadas no período da manhã na estação experimental do Instituto Nacional do Semiárido (INSA), cujas coordenadas geográficas da área de plantação são 7°16'41''S; 35°57'59''W, pertencente a Fazenda Lagoa Bonita (470 m de altitude) - Campina Grande/ PB. Os cladódios (partes aéreas da planta) foram devidamente lavados com água corrente, seccionados e desidratados em estufa de circulação de ar (TE394/4 MP, TECNAL, São Paulo - Brasil), sob temperatura controlada de 60 °C por 12 dias, até observação de peso constante. O material foi triturado em moinho (EDB-5, DeLeo –Willey, Porto Alegre-

RS/ BRASIL), de quatro navalhas fixas e quatro móveis, acoplado a uma peneira de malha 20 mm de diâmetro. Os tratamentos até obtenção da droga vegetal (palma pulverizada) foram feitos nos laboratórios experimentais do Instituto Nacional do Semiárido (INSA) e as demais etapas de processamento foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos da Universidade Estadual da Paraíba (LDCPF-UEPB). A droga vegetal obtida foi utilizada para a extração da celulose de sua composição.

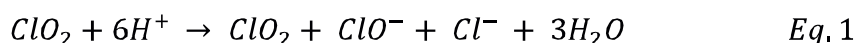
2.1.2 Purificação da fibra da palma forrageira – Processo de extração I (eliminação dos compostos químicos solúveis)

A metodologia utilizada para purificação da palma forrageira bruta foi através do método etanol/ácido nítrico modificado, descrito por Rodrigues Filho et al. (2000), e se baseia na oxidação da lignina pelo ácido nítrico. A palma forrageira em pó foi hidrolisada sob refluxo com 3 porções sucessivas de uma mistura ácido nítrico:etanol (20:80) v/v. A cada hora, a mistura reacional foi trocada e o material lavado com água destilada.

Concluído o período de 3 horas de refluxo, a mistura foi filtrada e lavada com água destilada até que a solução da lavagem se apresentasse incolor. Em seguida, o material ficou imerso em uma solução de NaOH 1 mol. L⁻¹ por 24 horas, e a mistura foi novamente lavada e neutralizada com uma solução de ácido acético 10%. Procedeu-se então a secagem deste material em estufa a 105 °C por 3 horas, submetendo-o em seguida a uma trituração em um liquidificador.

2.1.3 Extração II - Obtenção da holocelulose

A holocelulose é o produto resultante da extração da lignina e é constituída por celulose e hemiceluloses. Este processo de deslignificação utiliza o clorito de sódio e está baseado na reação entre lignina e ClO₂, ClO⁻, produtos estes formados em reações redox de ClO₂⁻ em meio ácido segundo a reação abaixo.



Para obtenção da holocelulose, 5,0 g da palma forrageira bruta livre de extrativos foram pesadas em um béquer e transferidas para um balão de fundo chato de 500 mL no qual se adicionou 100 mL de água destilada, 0,5 mL de ácido acético e 0,75 g de clorito de sódio. Manteve-se o balão fechado e em banho-maria a 75 °C por 1 hora.

Este procedimento foi repetido por mais duas vezes, a cada hora de reação, adicionando-se 0,5 mL de ácido acético e 0,75 g de clorito de sódio ao balão. Ao término das três horas, a mistura foi resfriada a 10 °C, filtrada em funil de placa porosa e lavada com água destilada a 5 °C até que o resíduo fibroso apresentasse coloração esbranquiçada. O funil com o resíduo fibroso foi levado à estufa a 105 °C por 3-6 horas e resfriado em dessecador.

2.1.4 Obtenção da celulose

A celulose distingue-se analiticamente das hemiceluloses pela sua insolubilidade em soluções alcalinas aquosas. Para promover sua extração, transferiu-se 10,0 g de holocelulose para uma cápsula de porcelana na qual foi adicionado cerca de 100 mL de solução de KOH 24 % (p/v). A mistura foi mantida sob agitação em agitador mecânico por 15 horas à temperatura ambiente e, em seguida, filtrada em cadinho de vidro com placa porosa previamente tarada. O resíduo sólido resultante foi lavado com duas porções de ácido acético 1 % e água destilada até a neutralidade do filtrado e, por último, com etanol. A celulose foi seca à temperatura ambiente em placas de vidro, protegida de contaminação.

2.1.5 Produção do acetato de celulose – processo de acetilação

Para obtenção do acetato de celulose foi utilizada 2 g de celulose e 50 mL de ácido acético PA em uma cápsula média, submetendo à mistura agitação mecânica por 30 minutos a temperatura ambiente. Em seguida, 0,32 mL de H₂SO₄ e 18 mL de ácido acético glacial foram adicionados à mistura e agitados por mais 25 minutos.

Após este período, a mistura foi filtrada a vácuo e 64 mL de anidrido acético foi adicionado ao filtrado. Essa mistura foi devolvida para a cápsula junto com a celulose e agitada por mais 30 minutos. Em seguida, a amostra foi mantida por 14 horas a temperatura ambiente em repouso.

Após as 14 horas, a mistura foi filtrada a vácuo e adicionado água destilada ao filtrado para cessar a reação e precipitar o acetato de celulose. A mistura foi filtrada lavando com água destilada para remoção do ácido acético e o material foi seco em estufa por 3 horas a 105°C.

2.2 Identificação e caracterização do acetato de celulose

2.2.1 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise morfológica e de distribuição de tamanho das amostras foi realizada por microscopia eletrônica de varredura e corrente de 40 mA. As amostras foram previamente distribuídas de maneira uniforme em uma fina camada sobre uma dupla fita de carbono e metalizadas em ouro no equipamento modelo Hitachi Tabletop Microscope TM-3000 e voltagem de 15 kV (TOKYO, JAPAN).

2.2.2 Difração de Raios-X

Os difratogramas foram obtidos utilizando-se um difratômetro de raio X (D8 Advance, Bruker, Alemanha). As análises foram conduzidas a temperatura ambiente (27 °C) e as amostras (2 g) foram examinadas em um intervalo de 5 a 50°, a uma velocidade de 0,2°.s⁻¹ sob radiação Ka do cobre (1,5418 Å), tensão de 40 kV e corrente 30 mA, ângulo de 2θ.

2.2.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)

Os interferogramas para o acetato de celulose foram obtidos utilizando o espectrômetro de infravermelho (Vertex-70, Bruker, Alemanha). As amostras foram processadas em pastilha de KBr, com 64 interferogramas, na região de 400–4000 cm⁻¹, razão 4 cm⁻¹.

2.2.4 Termogravimetria (TG)

As curvas de TG do acetato de celulose, foram obtidas através de módulo termogravimétrico (Q600, TA-Instruments, E. U. A.), sob fluxo de ar sintético de 20 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹ até 600 °C em cadinho de alumina e massa de amostra em torno de 4,0 mg.

Antes dos ensaios, verificou-se a calibração do equipamento empregando uma amostra padrão de oxalato de cálcio monoidratado sob as mesmas condições experimentais.

2.2.5 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas através de módulo calorimétrico exploratório diferencial (DSC Q20, TA Instruments, E.U.A), em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL.min⁻¹; razão de aquecimento 10 °C.min⁻¹ até 400 °C. As amostras de acetato de celulose, em torno de 2 mg, foram colocadas em células de alumínio hermeticamente fechadas, calibradas com padrões de índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6 \pm 0,2$ °C) e zinco ($T_{\text{fusão}} = 419,5 \pm 0,3$ °C) metálicos com pureza de 99,99 %. O fluxo de calor e a entalpia foram ajustados empregando-se o $\Delta H_{\text{fusão}}$ do índio metálico ($28,58 \pm 0,3$ J.g⁻¹) nas mesmas condições das amostras.

2.2.6 Rendimento do processo de extração para a celulose

O rendimento da celulose foi determinado a partir da diferença de massa, pesando-se em balança analítica o material inicial (palma forrageira triturada e tamisada) e o produto final correspondente à celulose purificada, conforme expresso na Equação 2:

$$R \% = \frac{P_{\text{final}}}{P_{\text{inicial}}} \times 100 \quad \text{Eq. 2}$$

Onde: R(%) = rendimento em percentual; P_{final} = peso final da celulose obtida; P_{inicial} = peso inicial da palma forrageira triturada e tamisada;

2.3 Propriedades reológicas do acetato de celulose

2.3.1 Determinação da densidade bruta e compactada

Amostras de 2 g de acetato de celulose foram colocadas em proveta de 25 mL e com a mínima turbulência da proveta, foi realizada a aferição do volume ocupado pelo pó (V_0). A densidade de compactação foi obtida submetendo-se o pó acondicionado na proveta a 1250 quedas de uma altura fixa (h) de 20 cm. Os volumes correspondentes a 0, 10, 500 e 1250 quedas, isto é (V_0), (V_{10}), (V_{500}) e (V_{1250}), respectivamente, foram observados e anotados. A densidade bruta e de compactação obedecem as Equações descritas abaixo:

$$db = \frac{m}{v_0} \quad \text{Eq. 2}$$

$$dc = \frac{m}{v_{1250}} \quad \text{Eq. 3}$$

Onde: m = massa da amostra (g), db = densidade bruta (g/mL) e dc = densidade de compactação (g/mL).

2.3.2 Determinação do fator de Hausner

O fator de Hausner (FH) foi determinado pelo quociente entre as densidades de compactação e bruta do sistema particulado, conforme Equação 4.

$$FH = \frac{db}{dc} \quad \text{Eq. 4}$$

2.3.3 Determinação do índice de Carr

O índice de compressibilidade ou índice de Carr (IC) foi estabelecido a partir das densidades bruta e de compactação, obedecendo a Equação 5:

$$IC = \frac{dc - db}{db} \times 100 \quad \text{Eq. 5}$$

2.3.4. Determinação da compactabilidade

A compactabilidade foi determinada pela diferença entre os volumes ocupados por 10 g do pó após 10 e 500 quedas (volume de compactação). Os resultados foram extrapolados para massa de 100 g, obtendo-se os volumes após 10 e 500 quedas conforme a Equação 6:

$$C = V_{10} - V_{500} \quad \text{Eq. 6}$$

Onde: C = Índice de compactabilidade; V_{10} = volume após 10 quedas; V_{500} = volume após 500 quedas.

2.3.5 Ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi estabelecido após o escoamento de 9,0 g das partículas de acetato de celulose através de funil com suporte, colocado a uma altura da bancada de 7,0 cm. O cálculo foi realizado de acordo com a Equação 7:

$$tg \alpha = \frac{h}{r} \quad \text{Eq. 7}$$

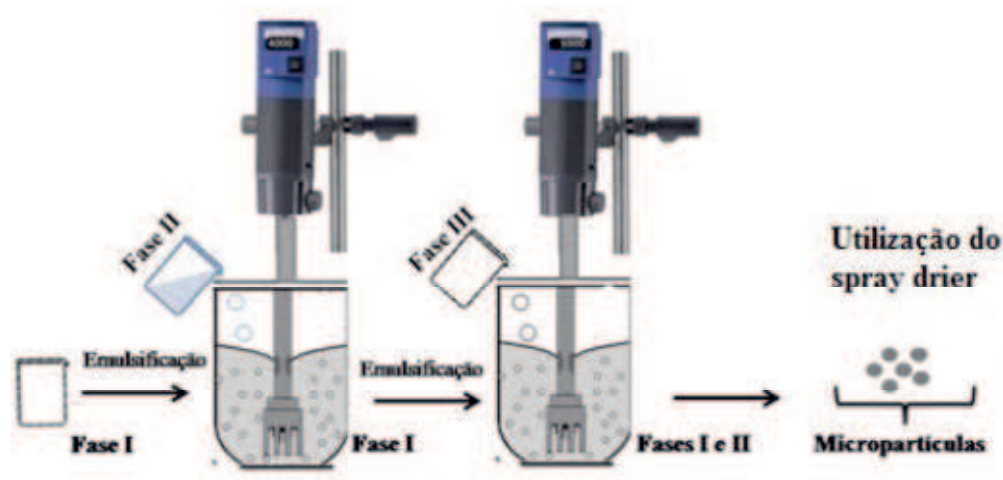
Onde: tg_{α} = tangente do ângulo de repouso; h = altura do cone formado (cm); r = raio do cone (cm).

2.4 Produção de micropartículas utilizando o acetato de celulose

As micropartículas foram produzidas utilizando captopril como fármaco modelo, pela adaptação do método para secagem por *spray dryer*, conforme descrito a seguir. Inicialmente foram preparadas as três fases da emulsão múltipla, sendo a Fase I obtida, solubilizando-se 0,1 g do polímero em 15 mL de diclorometano, a Fase II, composta por 2 mL de água (micropartículas vazias: micropartículas sem o fármaco captopril), ou 2 mL de água e 0,05 g de fármaco (micropartículas com fármaco), e a Fase III obtida preparando-se 100 mL de uma solução de álcool polivinílico 1%. Posteriormente, estas três fases foram emulsificadas sob velocidade e tempo de agitação previamente definidos.

A Fase I foi agitada com o auxílio de um Ultra-Turrax[®] (T 25 digital, IKA, Karnataka, Índia) a 4000 rpm; a Fase II foi gotejada lentamente sobre a Fase I, mantendo a agitação por 5 min, favorecendo a formação de uma emulsão H/L. A dispersão resultante foi novamente emulsificada vertendo-se a Fase III sobre a primeira emulsão (mistura das Fases I e II), sob agitação a 5000 rpm, formando uma emulsão múltipla H/L/H (Figura 1). Em seguida, a atomização foi conduzida e as micropartículas foram obtidas em secador *spray dryer* de bancada, modelo MSD 0.5 (LABMAQ, Ribeirão Preto, SP, Brasil), com bico atomizador de 0,5 mm de diâmetro e vazão máxima de 0,50 L.h⁻¹. Foi utilizada uma média das condições consideradas ótimas de operação, à 120 °C do ar de secagem, fluxo de ar comprimido de 40 L.min⁻¹, fluxo de ar de secagem de 3,5 m³.min⁻¹ e vazão de alimentação de 0,50 L.h⁻¹.

Figura 1. Microencapsulação utilizando Ultra-Turrax®



Fonte: Salaün et al., 2010.

2.5 Caracterização

2.5.1 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise morfológica e de distribuição de tamanho das micropartículas com e sem captopril foi realizada por microscopia eletrônica de varredura equipado, corrente de 40 mA (Quanta 200F, FEI, Alemanha), sendo preparadas previamente, dispostas de maneira uniforme em uma fina camada sobre dupla fita de carbono carbono e analisadas utilizando o equipamento modelo Hitachi Tabletop Microscope TM-3000 e voltagem de 15 KV.

2.5.2 Difração de Raios-X (DRX)

Os difratogramas foram obtidos utilizando-se o difratômetro de Raios-X (D8 Advance, Bruker, Alemanha). As condições das análises foram: radiação Ka do cobre (1,5418 Å), tensão de 40 kV e corrente 30 mA, ângulo de 2θ . As análises foram conduzidas a temperatura ambiente (27 °C) e as amostras das micropartículas (2 g) foram examinadas em um intervalo de 5 a 50 °, a uma velocidade de 0,2 °/s.

2.5.3 Espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR)

Os interferogramas para as micropartículas com e sem fármaco foram obtidos utilizando o espectrômetro de infravermelho (Vertex-70, Bruker, Alemanha). As amostras foram processadas em pastilha de KBr, com 64 interferogramas, na região de 400–4000 cm^{-1} , razão 4 cm^{-1}

2.5.4 Termogravimetria (TG)

As curvas de TG das micropartículas com e sem o fármaco captopril foram obtidas através de módulo termogravimétrico (Q600, TA-Instruments, E. U. A.), sob fluxo de ar sintético de 20 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ e razão de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até 600 $^{\circ}\text{C}$ em cadinho de alumina e massa de amostra em torno de 4,0 mg.

Antes dos ensaios, verificou-se a calibração do equipamento empregando uma amostra padrão de oxalato de cálcio monoidratado sob as mesmas condições experimentais.

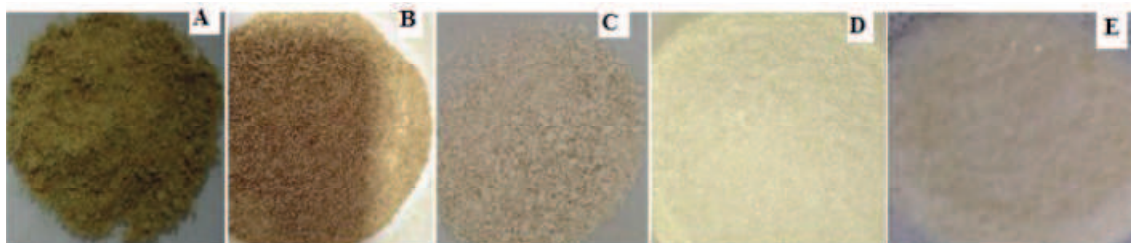
2.5.5 Calorimetria exploratória diferencial (DCS)

As curvas DSC das micropartículas com e sem o fármaco captopril foram obtidas através de módulo calorimétrico exploratório diferencial (DSC Q20, TA Instruments, E.U.A), em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; razão de aquecimento 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até 400 $^{\circ}\text{C}$. As amostras, em torno de 2 mg, foram colocadas em células de alumínio hermeticamente fechadas, calibradas com padrões de índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6 \pm 0,2$ $^{\circ}\text{C}$) e zinco ($T_{\text{fusão}} = 419,5 \pm 0,3$ $^{\circ}\text{C}$) metálicos com pureza de 99,99 %. O fluxo de calor e a entalpia foram ajustados empregando-se o $\Delta H_{\text{fusão}}$ do índio metálico ($28,58 \pm 0,3$ $\text{J}\cdot\text{g}^{-1}$) nas mesmas condições das amostras.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de extração e purificação da celulose até a obtenção do acetato de celulose foi acompanhado visualmente por meio das modificações na textura e cor dos produtos obtidos em cada etapa (Figura 2) e comprovado a partir das análises de FTIR, DRX e MEV.

Figura 2. Processamento tecnológico da droga vegetal à acetato de celulose.



Fotografias: a- droga vegetal, b- droga vegetal livre de extrativos (purificada), c- holocelulose, d- celulose e e – acetato de celulose

Nas fotografias podemos observar o processo de branqueamento e purificação. De “A” para “B”, ocorreu a retirada das frações solúveis em uma mistura etanol/ácido nítrico (80/20 v/v) mantendo o resíduo em contato com solução de NaOH; de “B” para “C”, eliminou-se as ligninas insolúveis em ácido por uma reação que utiliza clorito de sódio e ácido acético; de “C” para “D” ocorre a separação das frações componentes da holocelulose (celulose – hemicelulose), de “D” para “E” ocorreu o processo de acetilação da celulose por meio da utilização de ácido acético.

3.1 Processo de extração

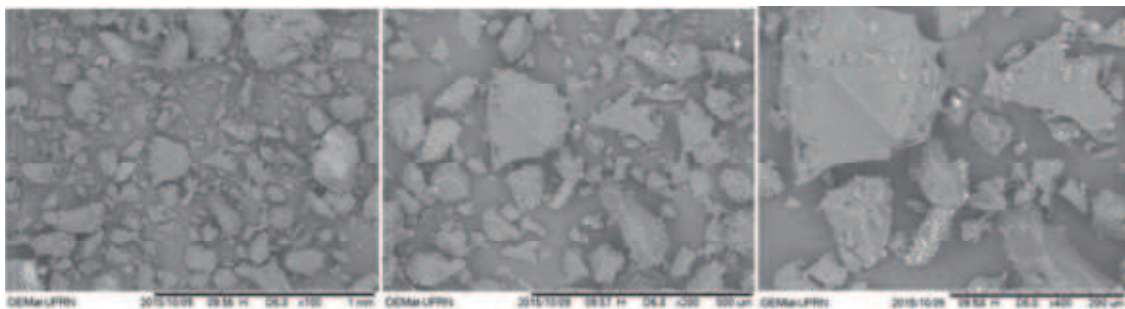
O rendimento do processo de extração da celulose, a partir da droga vegetal, foi de $8,4 \pm 0,5$ %, valor inferior ao teor de celulose estimado para a espécie (cerca de 21%) e aos percentuais obtidos para resíduos agrícolas que, de acordo com Tamanini e Haully (2004), possuem em média 20 a 60% de celulose. No entanto, as metodologias utilizadas para estimar o teor de celulose em um material diferem dos métodos utilizados na extração do polímero, o que pode incidir em falhas. Soma-se a isto, a composição succulenta da palma forrageira, com elevado teor de substâncias extraíveis (filtrado), elevados teores de cinzas, baixos teores de matéria seca ($11,69 \pm 2,56$ %) e reduzida quantidade de fibras, a partir das quais se realiza o isolamento e purificação do componente de interesse (RAMOS et al., 2011; PESSOA et al., 2013; TOSTO et al., 2007).

3.2 Morfologia

A análise morfológica obtida por meio da MEV para o acetato de celulose é mostrada na Figura 3. As partículas apresentaram forma e dimensão irregulares, com rugosidades suaves na superfície, observadas nos aumentos de 200X e 400X. As

fotomicrografias mostram que o acetato de celulose perdeu a característica fibrosa apresentada para a celulose e assumiu um aspecto granuloso, fato relevante na definição de suas propriedades de fluxo e compactação, o que também foi observado por Pereira et al., (2012), quando utilizou o mesmo catalisador.

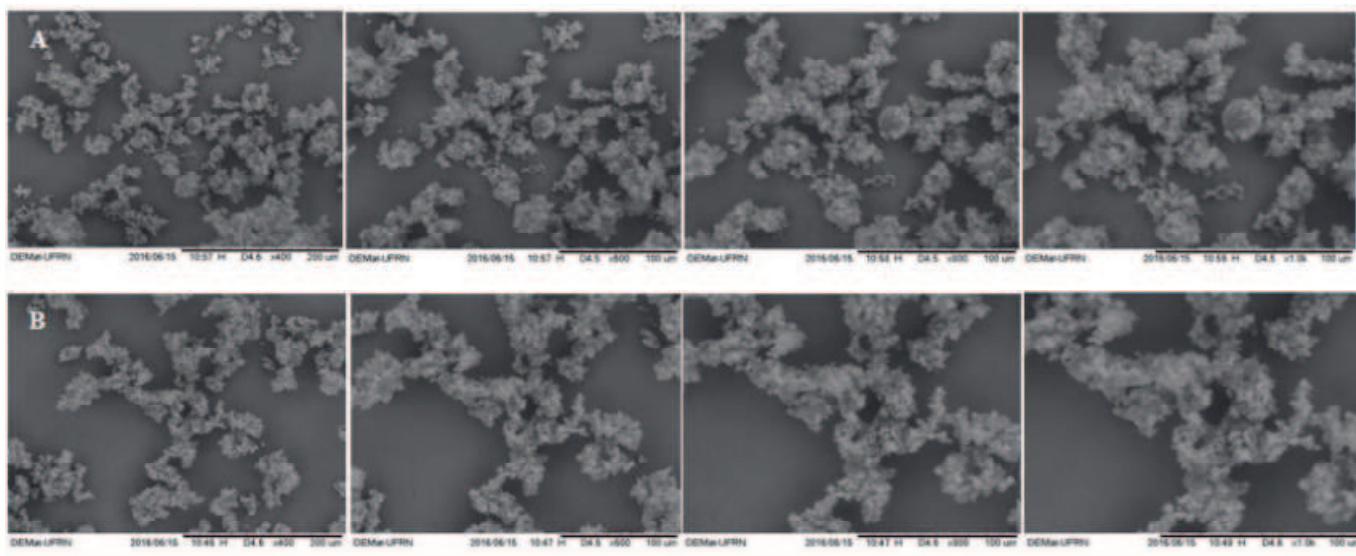
Figura 3. Fotomicrografias do acetato de celulose obtidas por MEV



Fonte: Arquivo pessoal. Ampliações de 100X, 200X, e 400X.

As micropartículas com captopril (MPCF) e sem captopril (MPSF), apresentaram-se macroscopicamente como um pó branco, finamente dividido e com pouca aderência a superfícies de vidro. Nas fotomicrografias obtidas por MEV - Figura 4 (A e B, respectivamente) – evidenciou-se que estas apresentaram estruturas de formato discreto, esférico, na escala micrométrica, organizadas em pequenos aglomerados, que podem ter sido formados no processo de secagem ou durante as etapas de emulsificação, ou ainda pela presença de umidade nas amostras. Sistemas microparticulados com características semelhantes foram produzidas por Cruz et al. (2011), utilizando paracetamol como fármaco modelo. Khamanga e Walter (2012) também mostraram semelhanças em relação aos aglomerados formados em suas micropartículas de captopril, fato que eles associaram a um determinado lote do fármaco usado.

Figura 4. Fotomicrografias das MPCF (A) e das MPSF (B) obtidas por MEV



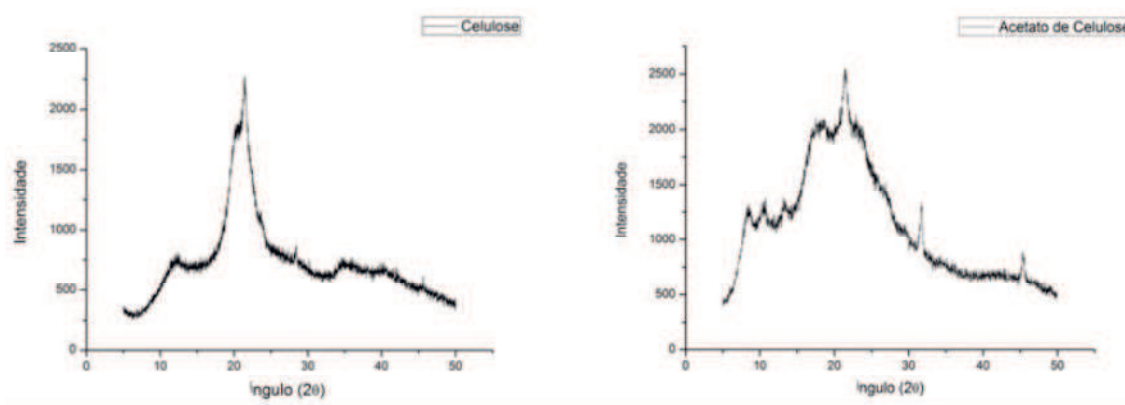
Fonte: Arquivo pessoal. Ampliações de 400X, 600X, 800X e 1000X

3.3 Difractometria de raios – X

A análise dos difratogramas nos permite visualizar alterações na morfologia do polímero utilizado, tais como a perda da cristalinidade e a adequação a forma amorfa deste após sua síntese. A Figura 5 apresenta os difratogramas de Raios-X para a celulose e seu derivado o acetato de celulose. Observa-se ausência de reflexos cristalinos bem definidos em $2\theta = 12.1^\circ$ para a celulose, fato que é característica de regiões amorfas.

Para o acetato de celulose os principais picos e vales foram observados e localizados em aproximadamente $2\theta = 8^\circ$, sendo a principal característica de semicristalinidade do acetato de celulose. Este pico revela a produção de uma desordem durante o processo de acetilação da celulose, esta desordem está associada ao rearranjo estrutural da celulose à medida que acontece a substituição das hidroxilas por grupamentos acetila na reação de acetilação; logo, o grau de cristalinidade diminui à medida que aumenta o grau de substituição. O pico $2\theta = 10^\circ$ está relacionado a regiões amorfas de segmentos agregados de cadeias paralelas. Um pico amplo entre $15-20^\circ$ que pode está indicando uma região trissubstituída. A redução de intensidade em $2\theta = 22^\circ$ é atribuída a rede cristalina típica da celulose e o desaparecimento de $2\theta = 26^\circ$ e $2\theta = 35^\circ$, caracterizam o empacotamento das cadeias poliméricas devido a forças de van der Walls (FAN et al., 2013; MEIRELES et al., 2010). Percebe-se que a substituição deixou o composto mais amorfo, fato já esperado.

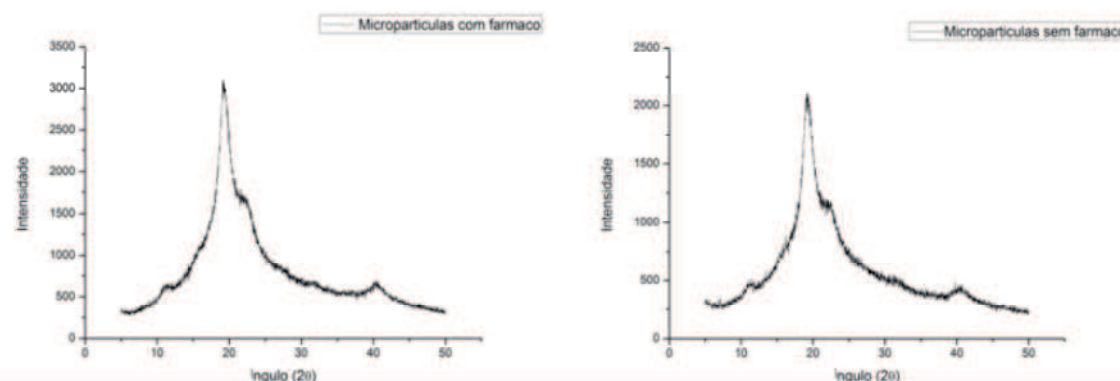
Figura 5. Difratoograma de Raio X para a celulose e acetato de celulose



Fonte: Dados da pesquisa.

De acordo com Azebuique et al. (2012), alguns perfis de difração semelhantes foram observados, tais como picos largos próximo a $2\theta = 15^\circ$ característicos de regiões amorfas, e picos de maior intensidade, que apareceram em torno de $2\theta = 22^\circ$ mostrando a presença de regiões cristalinas na estrutura do polímero. Segundo Meireles et al. (2010) e Ribeiro et al. (2014), estes picos centrados na região de 22° são conhecidos como halo de Van der Waals, e estão presentes em todos os difratogramas de polímeros, correspondendo ao empacotamento dos átomos de carbono devido às forças de Van der Waals. Logo, estes padrões de difração para os derivados acetilados da celulose correspondem à estrutura de materiais acetilados.

A análise dos difratogramas de raio X das MPCF e das MPSF (Figura 6) mostra a microestrutura do sistema polimérico caracterizado como semicristalino predominando regiões amorfas, apresentando um pico de elevada cristalinidade em $21,5^\circ$, associada à organização das cadeias poliméricas. A incorporação do fármaco não revelou interferência no padrão de difração do sistema. A ausência de modificação do padrão pode sugerir que o fármaco encontra-se também na forma amorfa e provavelmente disperso na rede polimérica do acetato, formando assim um sistema matricial, ou então solubilizado no líquido presente no interior das microcápsulas.

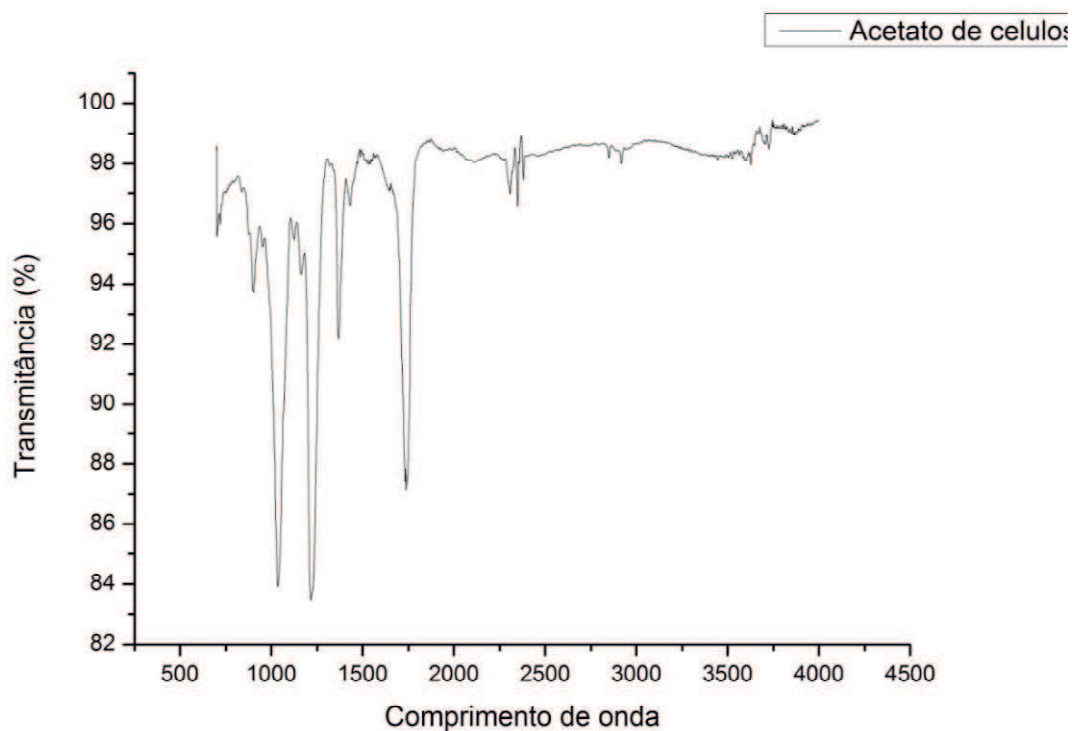
Figura 6. Difratoograma de Raio X para a MPCF e MPSF

Fonte: Dados da pesquisa.

3.4 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

O acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída da palma forrageira por meio da análise do FTIR mostrou um perfil típico do espectro na região do infravermelho apresentado na Figura 7 (AC) característico de um triacetato de celulose. As principais bandas que caracterizam a acetilação da celulose e o grau de substituição do derivado são: a presença de um conjunto de bandas de baixa intensidade situada na região de 3700 a 3100 cm^{-1} , fato que está atribuído aos grupos hidroxilas remanescentes na estrutura do polímero, uma banda intensa em 1750 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C} = \text{O}$ do grupo éster e uma banda intensa em 1230 cm^{-1} atribuída ao estiramento da ligação $\text{C} - \text{O}$. O envelope da banda na região de 3700 a 3100 cm^{-1} e sua baixa intensidade em relação à intensidade da banda atribuída ao grupo carbonila é uma confirmação qualitativa do grau de substituição do polímero (CRUZ et al., 2011).

Figura 7. Interferogramas na região do infravermelho o acetato de celulose

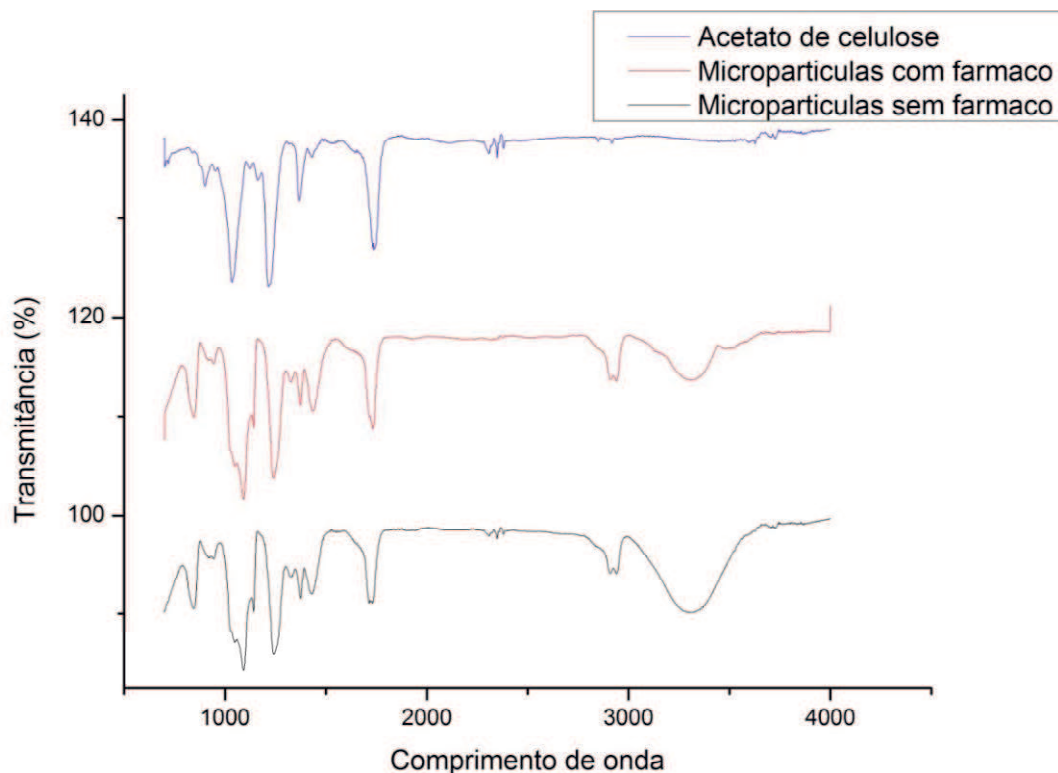


Fonte: dados da pesquisa

A incorporação do fármaco foi avaliada qualitativamente a partir das técnicas de espectroscopia na região do infravermelho (FTIR), uma vez que esta técnica permite tanto confirmar a incorporação do mesmo quanto investigar a natureza da interação entre o fármaco e a matriz polimérica.

A Figura 8 apresenta os espectros na região do infravermelho para as MFSF e MFCF. Observou-se praticamente uma sobreposição nos espectros das micropartículas. Entretanto, uma pequena alteração pôde ser observada na região de 4000 a 2700 cm^{-1} , com aparecimento de um ombro próximo a 3300 cm^{-1} nos espectros das micropartículas. Esta mudança no perfil da banda pode estar relacionada à retenção de PVA durante a preparação, embora as quantidades retidas sejam residuais, uma vez que o PVA apresenta uma banda larga e intensa nesta região e não se observaram aumentos significativos na intensidade das bandas analisadas nos espectros das micropartículas. Cruz e cols. (2011) observaram comportamento similar em micropartículas contendo paracetamol, onde o espectro do paracetamol apresentou duas bandas intensas atribuídas ao estiramento da ligação O – H em 3324 e 3162 cm^{-1} , característica indicativa da presença do fármaco na matriz.

Figura 8. Interferogramas na região do infravermelho para as micropartículas com e sem fármaco



Fonte: dados da pesquisa

3.5 Análise Térmica

3.5.1 Termogravimetria (TGA)

Baseando-se nas curvas termogravimétricas (TGA) – Figura 9 –, é possível inferir que o acetato de celulose, obtido a partir da celulose da palma forrageira, nas temperaturas de 35-244 °C (9%) compreende a faixa média de temperatura que mostra o estágio atribuído à dessorção de água. Nas temperaturas de 244-335 °C tem início e fim da degradação térmica do acetato de celulose, as temperaturas 335-402 °C mostram o pico máximo da taxa de perda de massa, relevando que o acetato mostra uma elevada estabilidade térmica.

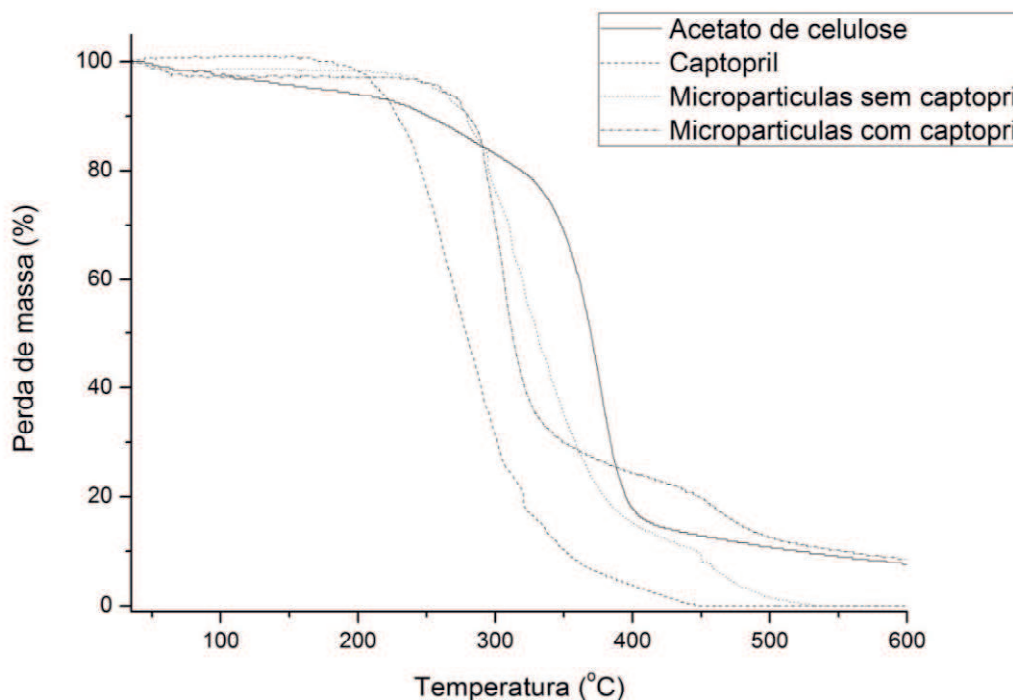
Este início da perda de massa em temperaturas elevadas pode ser atribuído a uma maior rigidez do acetato de celulose em relação à celulose original em virtude das ligações químicas formadas com as substituições, bem como pode ser sinônimo de aumento na estabilidade térmica. Resultados similares foram encontrados por Ashori et al., (2014); CAO et al., (2014) e CHEN et al., (2016) em termos de perda de massa, faixas de temperaturas de decomposição e quantidade de resíduo no final do processo.

Considerando-se os eventos térmicos relacionados à fusão do fármaco e degradação das micropartículas (vazias e com fármaco), avaliados por TGA-DTG (Figura 9), é possível inferir que as três amostras compartilham pelo menos dois eventos térmicos: a dessorção da água adsorvida, que acontece na faixa de 50-100 °C e o principal evento de perda de massa, que tem início próximo a 300 °C. Embora qualitativamente equivalentes, as curvas TGA apresentam pequenos deslocamentos quantitativos que modificam a estabilidade térmica e a temperatura de transição vítrea (Tg), como será mostrado nas curvas de DSC.

As curvas termogravimétricas mostraram perda de massa de 73 % para a MPSF, de 57% para a MPCF e 87% % para o captopril, na faixa de 275-385 °C, 274-329 °C e 207-352 °C, respectivamente, intervalos de temperatura semelhantes aos apresentados pela literatura.

Os eventos responsáveis na TGA/DTG pela perda de massa entre 315-375 °C pode ser consequente da degradação ou despolimerização do acetato de celulose, ou ainda, da decomposição do esqueleto das cadeias celulósicas, esperado na faixa de temperatura 380-530 °C (SHAIKH, 2009).

Figura 9. Curvas Termogravimétricas para o acetato de celulose, captopril, MPSF e MPCF



3.5.2 Calorimetria Exploratoria Diferencial (DSC)

A curva calorimétrica de DSC do captopril (Figura 10b) evidencia como principal evento do fármaco, uma endoterma na faixa de temperatura 111,03 °C, atribuída ao processo de fusão do mesmo, apresentando uma entalpia de 0,10 (kJ/g). A fusão caracteriza-se por ser um fenômeno físico, o qual pode ser detectado através das curvas DSC ou DTA, apresentando-se como um evento endotérmico.

Os termogramas mostram que os eventos característicos do DSC do fármaco não possuem picos proeminentes correspondentes nas curvas de DSC das MPCF (Figura 10d), o que sugere que o mesmo esteja homogeneamente disperso no sistema. Analisando o termograma da MPSF percebe-se que os eventos apresentados por este possuem picos correspondentes na curva do sistema carregado com o captopril, com curvas quase sobreponíveis, o que pode ser sugestivo da presença do fármaco no interior do sistema. Logo, consegue-se notar pequenas mudanças na temperatura de transição vítrea (T_g) destes sistemas.

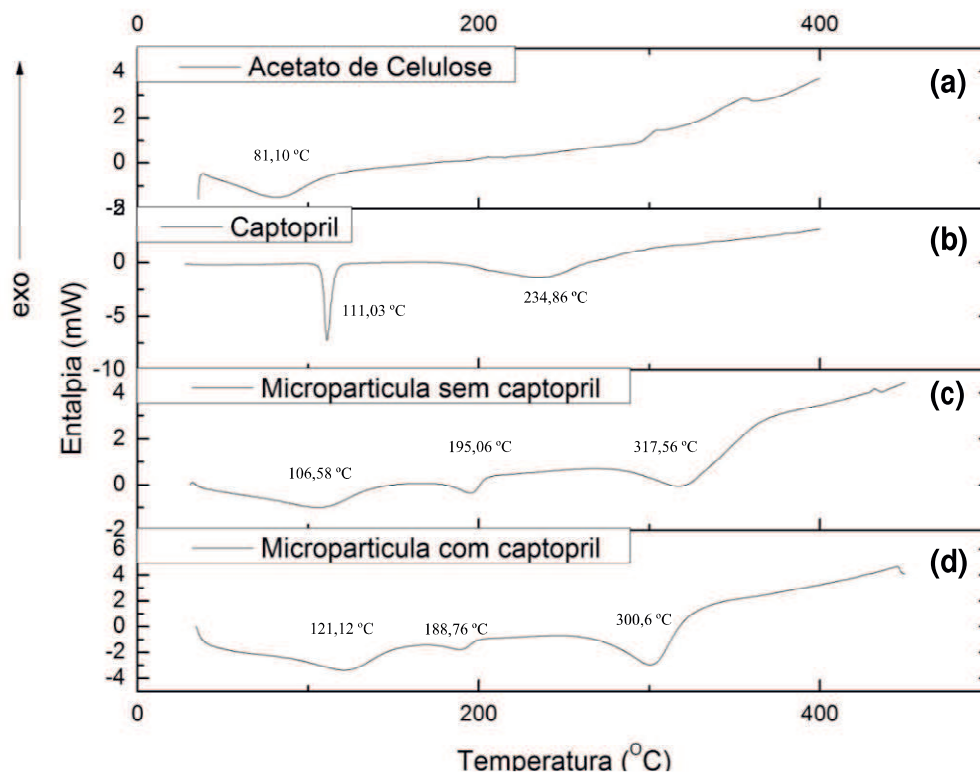
Desta forma, torna-se possível observar nos termogramas uma antecipação de aproximadamente 6,3 °C dos eventos correspondentes a T_g do polímero (em torno de 195,06 °C na MPSF e próximo a 188,76 °C nas MPCF), o que pode ser indicativo da incorporação do fármaco, ou ainda pode sugerir possível interação fármaco-excipientes. Este deslocamento da T_g acontece devido a maior mobilidade das cadeias poliméricas, com conseqüente redução na densidade das redes estruturadas. Valores inferiores de T_g para o acetato de celulose obtido de outras fontes foram relatados na literatura, mas estes dados estão intimamente relacionados às etapas de processamento e entalpia de fusão das matérias-primas utilizadas.

As curvas de DSC das MPSF e MPCF (Fig. 10c e 10d, respectivamente) apresentam perfis de decomposição com eventos em comum, mas com modificações sutis que se relacionam, possivelmente, a incorporação do fármaco. Próximo a 100 °C observa-se um evento atribuído a dessorção de água do sistema (esperada até mesmo pela técnica utilizada para microencapsulação).

Entre 300,6 e 317,56 °C, possivelmente se dá o processo de degradação térmica da matriz polimérica, bem como o processo inicial de fusão de pequenos cristais de acetato de celulose (apresentados no DRX das micropartículas). De forma mais intensa, a fusão do fármaco e degradação da matriz polimérica (MPSF e MPCF) é mostrada a

partir de 300 °C, pela perda de massa, nesta temperatura média, nos gráficos TGA-DTG do fármaco e das MPSF e MPCF.

Figura 10. Termogramas de DSC. (a) acetato de celulose; (b) captopril; (c) micropartículas sem fármaco (MPSF); (d) micropartículas com fármaco (MPCF).



Fonte: dados da pesquisa

3.6 Propriedades reológicas do acetato de celulose

A avaliação do acetato de celulose foi realizada quanto à sua facilidade e/ou resistência ao fluxo, escoamento, compactação e compressão como forma de identificar suas possíveis características tecnológicas para sua utilização como excipiente farmacêutico. A Tabela 1 mostra os resultados obtidos por meio destas análises.

Tabela 1. Propriedades reológicas do acetato de celulose

Propriedades	Valor \pm Desvio Padrão (n= 3)
Densidade aparente (bruta) g/mL	0,30 \pm 0,03
Densidade compactada (g/mL)	0,45 \pm 0,04
Índice de compactabilidade (g/mL)	50 \pm 0,0
Fator de Hausner	1,23 \pm 0,01
Índice de Carr	23,88 \pm 0,01
Ângulo de repouso (°)	27 °

* Valores extrapolados para 100 mL

Os dados obtidos permitem classificar o acetato de celulose como um material pouco coesivo (FH = 1,23), apresentando características favoráveis ao escoamento (ângulo de repouso = 27°), com tendência intermediária a fluidez (IC = 23,8) e de difícil compactabilidade (C = 50 mL) (VILLANOVA et al., 2012). O acetato de celulose apresentou densidade média aparente de 0,30 \pm 0,03 g.mL⁻¹ e densidade de compactação 0,45 \pm 0,04 g.mL⁻¹. De acordo com Azubuike et al. (2012) e Barros (2011) os resultados expressam valores próximos de densidade aparente e compactada para a celulose microcristalina. Estes valores são definidos por fatores responsáveis pela adesão entre as partículas como características de superfície, tamanho e forma das partículas constituintes (DAIUTO; CEREDA, 2006).

CONCLUSÃO

Os resultados confirmaram que o acetato de celulose obtido a partir da palma forrageira foi sintetizado eficientemente a partir da celulose extraída do material vegetal, podendo ser utilizado eficientemente na formação de matrizes poliméricas como as micropartículas. Os resultados apresentados identificaram e caracterizaram o polímero acetato de celulose como sendo predominantemente trissubstituído (triacetato), com perfil amorfo, e partículas granulares, pouco coesivas e com resistência intermediária à fluidez. A síntese processada sob as condições experimentais aqui descritas forneceram características importantes ao acetato de celulose para diferentes aplicações na indústria farmacêutica. As micropartículas obtidas apresentaram características favoráveis à sua utilização para veicular fármacos com propriedades biofarmacêuticas semelhantes às do captopril.

PERSPECTIVAS FUTURAS

- ✓ Tentar otimizar o rendimento na obtenção do acetate de cellulose

- ✓ Obtenção do perfil completo de liberação do captopril nas micropartículas

- ✓ Melhorar as análises microscópicas para uma melhor visualização das micropartículas

REFERÊNCIAS

- AZUBUIKE, C. P.; ODULAJA, O.; OKHAMAFE, A. O. Physicotechnical, spectroscopic and thermogravimetric properties of powdered cellulose and microcrystalline cellulose derived from groundnut shells. **Journal of Excipients and Food Chemistry**, v. 3, n. 3, p. 106–115, 2012.
- BARROS, I. C. **Avaliação Biofarmacotécnica de potencial excipiente farmacêutico: pó de mesocarpo de babaçu (*Orbignya phalerata* Mart.)**. 201, 93 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, 2011.
- BRUM, S.S. et al. Síntese de acetato de celulose a partir da palha de feijão utilizando *N*-bromossuccinimida (NBS) como catalisador. **Polímeros**, vol. 22, n. 5, p. 447-452, 2012
- CALEFFI, T.S. **Microencapsulação de polpa de amora-preta por coacervação e spray drying**. 2014. 107f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos)- Universidade Federal do Paraná, 2014.
- CHEN, JINGHUAN et al. Cellulose acetate fibers prepared from different raw materials with rapid synthesis method. **Carbohydrate Polymers**, v. 137, p. 685-692, 2016.
- CRUZ, A. C. et al. Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 385–389, 2011.
- DAIUTO, E.R.; CEREDA, M.P. The influence of starch granules granulometry on apparent density of spray-dried product. **Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences**. v. 27, n.1, p. 51-56, 2006.
- DAUD, W.W.R; DJUNED, F.M. Cellulose acetate from oil palm empty fruit bunch via a one step heterogeneous acetylation. **Carbohydrate Polymers**, v. 132, p. 252-260, 2015.
- DOMINGUES, G.S. et al. Micropartículas nanorrevestidas contendo um fármaco modelo hidrofóbico: preparação em etapa única e caracterização biofarmacêutica. **Química Nova**, vol.31, n.8, p. 1966-1972, 2008.
- FAN, G. et al. Isolation of cellulose from rice straw and its conversion into cellulose acetate catalyzed by phosphotungstic acid. **Carbohydrate polymers**, v. 94, n. 1, p. 71–76, 2013.
- FILHO, P.F.S. **Palma forrageira (*Opuntia ficus indica* e *Napolea cochenillifera*) como matéria-prima para produção de etanol celulósico e enzimas celulolíticas**. 2014. 75f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2014.

KAYA, A. et al. Sublingual vs. Oral captopril in hypertensive crisis. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 50, p. 108-115, 2016.

LAVOINE, N. et al. Microfibrillated cellulose - its barrier properties and applications in cellulosic materials: a review. **Carbohydrate polymers**, v. 90, n. 2, p. 735-64, 2012.

LIU, T.T. et al. Application of capillary electrophoresis-frontal analysis for comparative evaluation of the binding interaction of captopril with human serum albumin in the absence and presence of hydrochlorothiazide. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 115, p. 31-35, 2015.

LIU, W.; CHEN, X. D.; SELOMULYA, C. On the spray drying of uniform functional microparticles. **Particuology**, v. 22, p. 1-12, 2015.

LOPES, Edson Batista (Org.). **Palma forrageira**: cultivo, uso atual e perspectivas de utilização no Semiárido nordestino. João Pessoa: EMEPA-PB, 2012.

MEIRELES, C. D. S. et al. Characterization of asymmetric membranes of cellulose acetate from biomass: Newspaper and mango seed. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, n. 3, p. 954-961, 2010.

OLIVEIRA, I.R.W. et al. Imobilização da lacase em micropartículas de quitosana obtidas por *spray drying* e usadas na construção de biossensores. **Química Nova**, Vol. 32, n. 5, p. 1195-1201, 2009.

PEREIRA, E. M. et al., Fontes de esterco e concentrações de nutrientes na solução nutritiva na produção e qualidade de brotos de palma forrageira. **Revista Verde**, v. 7, n. 4, p.226 - 231 , 2012.

PESSOA, R. A. S. et al., Diferentes suplementos associados à palma forrageira em dietas para ovinos: consumo, digestibilidade aparente e parâmetros ruminais. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.14, n.3, p.508-517, 2013.

RAMOS, J. P. F. et al., Crescimento vegetativo de *Opuntia ficus-indica* em diferentes espaçamentos de plantio. **Revista Caatinga**, Mossoro, v. 24, n. 3, p. 41-48, 2011.

RIBEIRO, E.A.M. et al. Caracterização de membranas assimétricas de acetato de celulose produzidas a partir do aproveitamento do resíduo da palha de milho para uso em ultrafiltração. **Química nova**, v. 37, n. 3, p. 385-391, 2014.

RODRIGUES FILHO, G. et al. Water flux through cellulose triacetate films produced from heterogeneous acetylation of sugar cane bagasse. **Journal of Membrane Science**, v. 177, n. 1-2, p. 225-231, ago. 2000.

SALAÜN, F. et al. Influence of the solvent on the microencapsulation of an hydrated salt. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, n. 4, p. 964-974, 2010.

SHAIKH, H. M. et al. Utilization of sugarcane bagasse cellulose for producing cellulose acetates: Novel use of residual hemicellulose as plasticizer. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, p. 23–29, 2009.

SILVA, C. et al. Administração oral de peptídeos e proteínas: II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 39, n. 1, 2003.

SILVA, L.M. et al., Produtividade da palma forrageira cultivada em diferentes densidades de plantio. **Ciência Rural, Santa Maria**, v.44, n.11, p.2064-2071, 2014.

SILVA, N. G. M. **Produtividade, morfologia e acúmulo de nutrientes da palma forrageira sob doses de adubação orgânica e densidade de plantio**. 2012. 97 f. Tese (Doutorado Integrado em Zootecnia) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Universidade Federal da Paraíba, Universidade Federal do Ceará. Recife- PE, 2012.

SIMKO, F. et al. Effects of captopril, spironolactone, and simvastatin on the cardiovascular system of non-diseased Wistar rats. **International Journal of Cardiology**, v. 190, p. 128–130, 2015.

SINGH, ABHISHEK; VAN DEN MOOTER, GUY. Spray drying formulation of amorphous solid dispersions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 24, 2015.

STULZER, H.K. et al. Desenvolvimento, avaliação e caracterização físico química de micropartículas constituídas de Aciclovir/Quitosana desenvolvidas pela Técnica de Spray-dryin. **Latin American Journal of Pharmacy**, vol. 26, n. 6, p. 866-871, 2007.

TOSTO, M. S. L. et al. Composição química e estimativa de energia da palma forrageira e do resíduo desidratado de vitivinícolas. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 8, n. 3, p. 239–249, 2007.

VIERA, R. G. P. et al. Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose. **Carbohydrate Polymers**, v. 67, n. 2, p. 182–189, jan. 2007.

VILLANOVA, C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.

VILLANOVA, J. C. O. et al. Síntese e Caracterização Dde Beads Acrílicos Preparados por Polimerização em Suspensão visando Aplicação como Excipiente Farmacêutico para Compressão Direta. **Química Nova**, v. 35, n. 1, p.124-131, 2012.

WANG, YANG et al. Micro-encapsulation and stabilization of DHA containing fish oil in protein-based emulsion through mono-disperse droplet spray dryer. **Journal of Food Engineering**, v. 175, p. 74-84, 2016.

4 REFERÊNCIAS

ABDUL KHALIL, H. P. S.; BHAT, A. H.; IREANA YUSRA, A. F. Green composites from sustainable cellulose nanofibrils: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 2, p. 963–979, jan. 2012.

AFTABROUCHAD, C.; DOELKER, E. Preparation methods for biodegradable microparticles loaded with water-soluble drugs. **STP Pharma Sciences.**, Paris, v. 2, p. 365-380, 1992.

AGGARWAL, S.; GOEL, A.; SINGLA, S. Drug delivery: special emphasis given on biodegradable polymers. **Advances in Polymer Science and Technology: An International Journal**, v. 2, n. 1, p. 1-15, 2012.

ALBERS, A. P. F. et al. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. **Cerâmica**, v.48, n.305, p. 34-37, 2002.

ALMEIDA, E. V. R. **Valorização da celulose de sisal. Uso na preparação de acetatos e de filmes de acetatos de celulose/ celulose e quitosana/celulose.** 2009. 158 f. Tese (Doutorado em Ciências / Físico-Química) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos - SP, 2009.

ARAÚJO, R. R.; TEIXEIRA, C. C. C.; FREITAS, L. A. P. The preparation of ternary solid dispersions of an herbal drug via spray drying of liquid. **Drying Technology**, v. 28, p. 412–421, 2010.

ARSHADY, R. Preparation of biodegradable microspheres and microcapsules .2. Polyactides and related polyesters. **Journal of Controlled Release**, v.17, n.1, Sep, p.1-21. 1991.

ASS, B. A. P.; BELGACEM, M. N.; FROLLINI, E. Mercerized linters cellulose: characterization and acetylation in N,N-dimethylacetamide/lithium chloride. **Carbohydrate Polymers**, v. 63, n. 1, p. 19-29, 2006.

AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas.** 2 ed. Porto Alegre. Artmed, p. 668, 2005.

BOLUK, Y. Acid-base interactions and swelling of cellulose fibers in organic liquids. **Cellulose**, v. 12, n.6, p. 577-593, 2005.

BRASILEIRO, J. S. L. **Microencapsulação de compostos bioativos: inovação em diferentes áreas.** Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa. Faculdade de Ciências da Saúde, Porto, 2011.

BRAVO, H. Las cactáceas de México. 2. ed. México: **University National Autonomous México**, v.1, 1978.

CALEFFI, T.S. **Microencapsulação de polpa de amora-preta por coacervação e spray drying**. 2014. 107f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos)-Universidade Federal do Paraná, 2014.

CECHINEL, F. V. e T. M. B. BRESOLIN. **Ciências Químico-Farmacêuticas: Contribuição ao Desenvolvimento de Novos Fármacos e Medicamentos**: Itajaí Univali. p. 24-31, 2003.

CERQUEIRA, D.A. et al. Caracterização de Acetato de Celulose Obtido a partir do Bagaço de Cana-de-Açúcar por ¹H-RMN. **Polímeros**, vol. 20, nº 2, p. 85-91, 2010.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening--role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 87, p. 82–97, jan. 2014.

CHEN, C. Y. et al. Per-O-acetylation of cellulose in dimethyl sulfoxide with catalyzed transesterification. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, p. 3446–3452, 2014.

CHEN, J. et al. Cellulose acetate fibers prepared from different raw materials with rapid synthesis method. **Carbohydrate Polymers**, v. 137, p. 685–692, 2016.

CHIACCHIO, F. P. B., et al. Palma forrageira: uma oportunidade econômica ainda desperdiçada para o semi-árido baiano. **Bahia Agrícola**, v.7, n.39-49. 2006.

CHIACCHIO, F.B.; MESQUITA, A. S.; SANTOS, J.R. Palma forrageira: uma oportunidade econômica ainda desperdiçada para o semiárido baiano. **Bahia Agrícola**, v.7, n.3, nov. 2006.

COIMBRA, P.M.A. **Preparação e caracterização de sistemas de liberação controlada de fármacos com base em polímeros de origem natural**. 2010, 268f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade de Coimbra, 2010.

COSTA, S. M. et al. Use of sugar cane straw as a source of cellulose for textile fiber production. **Industrial Crops and Products**, v. 42, p. 189–194, mar. 2013.

COSTA, P.; SOUSA LOBO, J.M. Formas farmacêuticas de liberação modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, Lisboa, v. 59, n. 4, p. 181-190, 1999.

CRUZ, A. C. et al. Utilização do acetato de celulose produzido a partir da celulose extraída do caroço de manga como matriz para produção de sistemas microparticulados. **Química Nova**, v. 34, n. 3, p. 385–389, 2011.

CRUZ, A.C. **Síntese e caracterização de partículas de acetato de celulose, a partir do caroço de manga, para produção de matrizes de liberação controlada de drogas**. 2010, 70f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, 2010.

DANTAS, P.A. **Géis superabsorventes de propionato acetato de celulose e acetato de celulose: síntese, caracterização e liberação controlada de pesticida.** 2011, 125f. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais) – Universidade Federal de São Carlos – Sorocaba, 2011.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura : aplicações e preparação de amostras: materiais poliméricos, metálicos, e seminodutores.** Porto Alegre, EDPUCRS, 2007, 60 p.

EDGAR, K.J. Cellulose esters in drug delivery. **Cellulose**, v. 14, p.49 –64, 2007.

FAN, X.; LIU, Z.; LIU, Z. Preparation and application of cellulose triacetate microspheres. **Journal of Hazardous Materials**, v. 177, n. 1-3, p. 452–457, 2010.

FLAUZINO NETO, W. P. et al. Extraction and characterization of cellulose nanocrystals from agro-industrial residue – Soy hulls. **Industrial Crops and Products**, v. 42, p. 480–488, mar. 2013.

FRAGA, C.A.; BELTRAME, F.L.; STULZER, H.K.; PEREIRA, A.V. Matrizes hidrofílicas de quitosana/captopril: Desenvolvimento e Caracterização físico química. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v.31, n.3, p.175-181, 2010.

GIUNCHEDI, P.; U. CONTE. Spray-drying as a preparation method of microparticulate drug-delivery systems - an overview. **STP Pharma Sciences**, v.5, n.4, p.276-290, 1995.

HARMSSEN, P. F. H.; HUIJGEN, W. J. J.; BERMÚDEZ LÓPEZ, L. M.; BAKKER, R. R. C. Literature review of physical and chemical pretreatment processes for lignocellulosic biomass. **Food & Biobased Research**, *enc. 10 - 013*. Wageningen University & Research Centre, 2010.

HON, D. N. S. Cellulose: a random-walk along Its historical path. **Cellulose**, v. 1, p. 1-25, 1994.

JANI, G. K., SHAH, D. P., PRAJAPATI, V. D., JAIN, V. C. Gums and mucilages: versatile excipients for pharmaceutical formulations. **Asian Journal of Pharmaceutical Science**, v.4, n. 5, p. 309-323, 2009.

JOSUÉ, A. et al. Liberação controlada da eosina impregnada em microesferas de copolímero de quitosana e poli(ácido acrílico). **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 10, nº 3, p. 116-121, 2000.

KAMEL, S.; ALI, N.; JAHANGIR, K.; SHAH, S. M.; El-Gendy. A. A. Pharmaceutical significance of cellulose: A review. **Express Polymer Letters**, v. 2, n. 11, p. 758–778, out. 2008.

KAS, H. S. e L. ONER. Microencapsulation using coacervation/phase separation: an overview of the technique and applications. In: D. L. Wise (Ed.). **Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology**. New York: Marcel-Dekker, 2000.

KHAMANGA, S. M.; WALKER, R. B. The use of response surface methodology in the evaluation of captopril microparticles manufactured using an oil in oil solvent evaporation technique. **Journal of Microencapsulation**, v. 29, p. 39-53, 2012.

LAVOINE, N. et al. Microfibrillated cellulose - its barrier properties and applications in cellulosic materials: a review. **Carbohydrate polymers**, v. 90, n. 2, p. 735-64, out. 2012.

LEITE, M.L.V. **Palma Forrageira (*Opuntia ficus indica* e *Nopalea cochenilifer*)**. Universidade Federal da Paraíba – UFPB, Centro de Ciências Agrárias – CCA, Grupo de Pesquisa Lavoura Xerófila – GPLX, Areia, 2006.

Li, Q. L. et al. Chitosan-phosphorylated chitosan polyelectrolyte complex hydrogel as an osteoblast carrier. **Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials**, v. 82, n.2, p. 481-486, 2007.

LIMA, C. S. S. et al. Characterization of acid hydrolysis of sisal. **Applied Energy**, v. 102, p. 254-259, 2013.

LONGO, M. A. T.; MARTELLI, A.; ZIMMERMANN, A. Hipertensão Arterial Sistêmica: aspectos clínicos e análise farmacológica no tratamento dos pacientes de um setor de Psicogeriatria do Instituto Bairral de Psiquiatria, no Município de Itapira, SP. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, vol.14, n.2, p. 271-285, 2011.

LOPES, C. M. et al. Formas farmacêuticas de liberação modificada : polímeros hidrofílicos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.

MALHEIROS, J.P.T. **Síntese, caracterização e aplicação do acetato de celulose a partir da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) para liberação controlada de fármacos**. 2014, 119f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual da Paraíba, 2014.

MARCATTO, A. C. Análise de cápsulas de captopril manipuladas em farmácias. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 3, p. 221-225, 2006.

MATOS, J.R.; MERCURI, L. BARROS, G. Análise térmica aplicada a fármacos e medicamentos. In: STORPIRTIS, S. *et al.* (Eds.). **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, v.1, n.1, p.32-48, 2009.

NART, V. **Desenvolvimento e Avaliação de sistemas multiparticulados na forma de mini comprimidos de liberação prolongada visando a administração simultânea dos fármacos captopril e cloridrato de metformina**. 2015. 127 f. Dissertação. (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina, 2015.

NESTERENKO, A.; ALRIC, I.; DURRIEU, V. Vegetable proteins in microencapsulation : A review of recent interventions and their effectiveness. **Industrial Crops and Products**, v. 42, p. 469-479, 2013.

NUNES, C.S. Uso e aplicações da palma forrageira como uma grande fonte de economia para o semiárido nordestino. **Revista Verde** (Mossoró – RN – Brasil) v.6, n.1, p. 58 – 66, 2011.

O'CONNOR, R. P. R. et al. **Process for fraction-ating lignocellulosic biomass into liquid and solid products**. Assignee U. S. A. Nature-works LLC, patent number WO 2007120210. 2007.

OLIVEIRA, E. A.; JUNQUEIRA, S. F.; MASCARENHAS R. J. Caracterização físico-química e nutricional do fruto da palma (*Opuntia ficus indica* L. Mill) cultivada no sertão do sub--médio são francisco. **HOLOS**, v. 3, 2011.

OLIVEIRA, I.R. W. Z.; et al. Imobilização da lacase em micropartículas de quitosana obtidas por *spray drying* e usadas na construção de biossensores. **Química Nova**, v.32, n.5, p. 1195-1201, 2009.

OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. de L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. **Química Nova**, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, **2011**.

OLIVEIRA, RAFAELA. **Utilização de micropartículas de carboximetilcelulose/carbonato de cálcio para fixação do diclofenaco de sódio e azul de metileno**, 2015, 81f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia de Produtos Químicos e Bioquímicos) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, 2015.

OSULLIVAN, A. C. Cellulose: the structure slowly unravels. **Cellulose**, v. 4, p. 173-207, 1997.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. D.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. 2012. Tradução 4 ed., Cengage Learning, 2012.

PEREIRA, M.R.; CRUZ, L.; RÉ, M.I.; GUTERRES, S.S. Micropartículas secas contendo fármaco modelo lipofílico preparadas a partir de suspensão aquosa: estudo de formulação. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v.25, n.2, p.198-205, 2006.

PEREIRA, P. H. F.; VOORWALD, H. C. J.; CIOFFI, M. O. H.; PEREIRA, M. L. C. P. da S. Preparação e Caracterização de Materiais Híbridos. **Polímeros**, v. 22, n. 1, p. 88–95, 2012.

PEZZINI, B.; SILVA, M.; FERRAZ, H. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 4, p. 491–502, 2007.

RAMOS, J. P. F. et al., Crescimento vegetativo de *Opuntia ficus-indica* em diferentes espaçamentos de plantio. **Revista Caatinga**, Mossoro, v. 24, n. 3, p. 41-48, 2011.

REYNOLDS, J. E. F. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. London: **The Pharmaceutical Press**, p.12-21, 1989.

RODRIGUES FILHO, G. et al. Release of doxycycline through cellulose acetate symmetric and asymmetric membranes produced from recycled agroindustrial residue: Sugarcane bagasse. **Industrial Crops and Products**, v. 33, n. 3, p. 566–571, 2011.

RODRIGUES-FILHO, G. et al. Water flux through cellulose triacetate films produced from heterogeneous acetylation of sugar cane bagasse. **Journal of Membrane Science**, v. 177, n. 1-2, p. 225–231, ago. 2000.

SALTÃO, R.; VEIGA, F. Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 37, n. 1, 2001.

SASSI, J. F.; CHANZY, H., Ultrastructural aspects of the acetylation of cellulose. **Cellulose**, v. 2, n.2, p.111-127, 1995.

SCHAFFAZICK, S. R., *et al.* Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v.26, n.5, p.726-737. 2003.

SHARMA, M. Applications of nanotechnology based dosage forms for delivery of herbal drugs. **Research and Reviews: Journal of Pharmaceutics and Nanotechnology Applications**, v. 2, n. 1, p. 23–30, 2014.

SILVA, C. F. **Micropartículas de quitosana com didanosina e sua formulação em grânulos mucoadesivos**. 2006, 209f. (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química, Unicamp, Campinas-SP, 2006.

SILVA, C.; RIBEIRO, A.; FERREIRA, D.; VEIGA, F. Administração oral de peptídios e proteínas:II. Aplicação de métodos de microencapsulação. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 39, n.1, p.1-9, 2003.

SIONKOWSKA, A. Progress in polymer science current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials : Review. **Progress in Polymer Science**, v. 36, p. 1254–1276, 2011.

SIQUEIRA, G.; BRAS, J.; DUFRESNE, A. cellulosic bionanocomposites: A review of preparation, properties and applications. **Polymers**, v. 2, p. 728–765, 2010.

SHEINVAR, L. Taxonomia das opuntias utilizadas. BARBERA, Guiseppa; INGLESE, Paolo (Eds.). **Agroecologia, cultivos e usos da palma forrageira**. Paraíba: SEBRAE/PB, p.20-27, 2001.

SOARES, A.K. A. et al. Biodisponibilidade comparativa de doses únicas de formulações de captopril. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n.1, p. 5-10, 2006.

SOUZA, C.M.P. **Opuntia ficus-indica (L.) Mill.: caracterização físico-química e avaliação do efeito antioxidante, antibacteriano, fotoprotetor e inibidor da tirosinase**. 2012, 105f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Pernambuco.

SPINACE, M.A.S.; DE PAOLI, M.A. A tecnologia da reciclagem de polímeros. **Química Nova**, v.28, n.1, p. 65-72, 2005.

SUCAR, D.D. Interações medicamentosas de venlafaxina com captopril. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n.3, p. 134-137, 2000.

SUDZUKI-HILLS, F. Anatomia e fisiologia. In: **Agroecologia, cultivo e usos da palma forrageira**. Traduzido por SEBRAE/PB. João Pessoa: SEBRAE/PB, p. 28-34, 2001.

STULZER, H. K.; SILVA, M. A. S. Desenvolvimento e avaliação de comprimidos de captopril de liberação prolongada. **Latin American Journal of Pharmacy**, Florianópolis, v. 26, n. 2. p. 259-65, 2007.

TIYABOONCHAI, W. Chitosan nanoparticles : A promising system for drug delivery. **Naresuan University Journal**, v. 11, n. 3, p. 51–66, 2003.

TRINDADE, C. S. F.; PINHO, S. C.; ROCHA, G. A. Revisão: Microencapsulação de ingredientes alimentícios. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 11, n. 2, p. 103-112, 2008.

UMA MAHESWARI, C. et al. Extraction and characterization of cellulose microfibrils from agricultural residue – Cocos nucifera L. **Biomass and Bioenergy**, v. 46, p. 555–563, nov. 2012.

VERMA, R. K.; KRISHNA, D. M.; GARG, S. Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, v. 79, p. 7–27, 2002.

VILLANOVA, C.O.; ORÉFICE, R.L.; CUNHA, A.S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 20, nº 1, p. 51-64, 2010.

VIERA, R. G. P., *et al.* Synthesis and characterization of methylcellulose from sugar cane bagasse cellulose. **Carbohydrate Polymers**, v.67, n.2, p.182-189. 2007.

V DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO E SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2006.

WANDERLEY, W.L. et al. Palma Forrageira (*Opuntia ficus indica* Mill) em Substituição à Silagem de Sorgo (*Sorghum bicolor* (L.) Moench) na Alimentação de Vacas Leiteiras. **Revista Brasileira de Zootecnia.**, v.31, n.1, p.273-281, 2002.

WANG, Y. Application of Fourier Transform Infrared microspectroscopy (FTIR) and Thermogravimetric Analysis (TGA) for quick identification of Chinese herb *Solanum lyratum*. **Plant Osmics journal**, v. 5, n. 6, p. 508–513, 2012.

WONG, H. L.; WU, X. Y.; BENDAYAN, R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics. **Advanced drug delivery reviews**, v. 64, n. 7, p. 686–700, 2012.

ZANETTI, B.G. **Desenvolvimento de microesferas de carbamazepina visando o prolongamento da liberação do fármaco**. 2001, 92f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Santa Catarina, 2001.