



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DO ACETATO DE CELULOSE A
PARTIR DA PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) PARA
LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS**

JOÃO PAULO TAVARES MALHEIRO

CAMPINA GRANDE – PB

2014

JOÃO PAULO TAVARES MALHEIRO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DO ACETATO DE CELULOSE A
PARTIR DA PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) PARA
LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS**

Dissertação a ser apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF) da UEPB como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

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

CAMPINA GRANDE – PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua 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.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UEPB

M294s Malheiro, João Paulo Tavares.

Síntese, caracterização e aplicação do acetato de celulose a partir da palma forrageira (*Opuntia Ficus-indica* (L.) Miller) para liberação modificada de fármacos [manuscrito] / João Paulo Tavares Malheiro. - 2014.

119 p. : il. color.

Digitado.

Dissertação (Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

"Orientação: Prof. Dr. Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno, Departamento de Farmácia".

1. *Opuntia ficus-indica*. 2. Acetato de celulose. 3. Indústria farmacêutica. I. Título.

21. ed. CDD 615.1

JOÃO PAULO TAVARES MALHEIRO

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DO ACETATO DE CELULOSE A
PARTIR DA PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) PARA
LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS**

Aprovado em: 11 / 06 / 2014

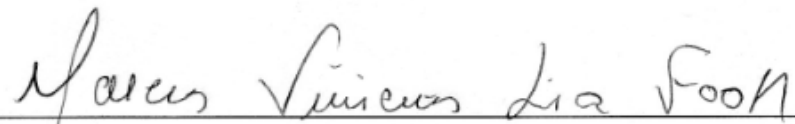
BANCA EXAMINADORA



PROF. DR. BOLÍVAR PONCIANO GOULART DE LIMA DAMASCENO
UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA – UEPB
(Presidente da Banca)



PROF. DR. ELQUIO ELEAMEN OLIVEIRA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA – UEPB
(Membro Interno)



PROF. DR. MARCUS VINICIUS LIA FOOK
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – UFCG
(Membro Externo)

A meus pais “Dona Neta e Seu José” e
aos meus irmãos.

DEDICO.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, pelo dom da vida, por toda proteção e discernimento que me fizeram acreditar neste sonho e, no tempo Dele, sempre ter atitude e fé para dar o próximo passo.
- Ao meu Orientador, Bolívar Damasceno, pela tranquilidade, compreensão, credibilidade e oportunidade, fornecendo os subsídios necessários para o andamento deste trabalho sempre que o busquei.
- Aos meus pais, Seu Zé e Dona Neta pelo amor incondicional, pela paciência e confiança, por todos os ensinamentos que me fizeram crescer com caráter, dignidade e fé. Amo vocês.
- Aos meus irmãos, Marcos, Pedro, Anunciada, Cícera, Josinete, Gorethe e Malheiro, por acreditarem em meus objetivos, fazendo-me sonhar alto e, principalmente, ser humilde e ter equilíbrio para realizar estes sonhos.
- A minha namorada, Juliane, por toda confiança, apoio, compreensão e amor, indispensáveis à minha determinação, auto-estima e motivação.
- A todos os irmãos TPC's - Família Transformados Por Cristo - por me manterem firme na fé e no serviço, sinônimos de equilíbrio, força, amizade e companhia. Sem vocês Campina Grande não seria a mesma!
- As minhas colegas e amigas Alexsandra (Alê) e Juliana (Jú) com as quais tive o privilégio de dividir experimentos, dúvidas e trabalhos, mas também boas risadas, ideias informais, inúmeros repertórios musicais (kkkk), momentos que me fizeram crescer, apreender, acreditar mais em mim e que levarei comigo para toda vida.
- Aos demais colegas de mestrado, em especial Ana Paula, Jaismary, Deysiane, Nathália, Renatinha, Fernando e Macgyver por todo apoio e credibilidade.
- As minhas colaboradoras e futuras colegas de profissão Manu, Ízola, Ana Cláudia e Morgana, indispensáveis para o andamento deste trabalho, por toda dedicação, compromisso e amizade.
- As minhas amigas Airlinha e Dani Rocha pelo apoio, boa vontade, amizade e disponibilidade.
- A Salett pelas contribuições valiosas para as interpretações dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

- Aos demais colegas do Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) e a todos do Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM) pela disponibilidade.
- Ao Instituto Nacional do Semiárido – INSA, em especial a José Amilton Santos Júnior pela orientação e disponibilidade na coleta e processamento da matéria-prima.
- Ao Laboratório de Certificação de Biomateriais (CERTBIO) da UEPB, em especial, a Paulo César Dantas, pela amizade e por conduzir as análises térmicas.
- Ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) pela disponibilidade, acessibilidade e financiamento com bolsa FACEPE/CETENE no início do Mestrado.
- A CAPES / CNPQ pelo apoio financeiro e incentivo.
- 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

SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DO ACETATO DE CELULOSE A PARTIR DA PALMA FORRAGEIRA (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS

A aplicação de polímeros na liberação modificada de fármacos já é uma realidade no campo farmacêutico. Os polímeros obtidos a partir de plantas, com destaque para os derivados celulósicos, estão entre os grupos mais utilizados na produção dos novos sistemas de liberação, sendo a origem da matéria prima, um fator crítico na qualidade e nas propriedades finais do polímero e do sistema. Este trabalho teve como objetivo produzir e caracterizar acetato de celulose a partir da celulose extraída da palma forrageira, e aplicá-lo para liberação modificada de fármacos. A coleta e identificação botânica da *Opuntia ficus-indica* L. Miller foi realizada no 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%. O polímero e o derivado acetilado foram caracterizados por Espectroscopias de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Microscopia Eletrônica de Varredura com sonda de Energia Dispersiva de Raios-X (MEV-EDS), Difração de Raios-X (DRX) e técnicas analíticas, análises que confirmaram suas identidades e qualidade. As micropartículas foram produzidas por emulsificação/evaporação de solvente, apresentando-se como estruturas esféricas, em escala micrométrica (2-7 μ m), com rugosidades na superfície e presença de pequenos poros. O método de quantificação por espectrofotometria do diclofenaco de sódio (fármaco modelo) foi validado, sendo considerado: linear, seletivo, exato e preciso, segundo as exigências da RE. 899 / 2003. Obteve-se cerca de 57% de diclofenaco de sódio encapsulado no sistema, com liberação mantida relativamente constante na concentração percentual média de 57-62% no intervalo de 8-64hs. Conclui-se, portanto, que o acetato de celulose obtido da palma forrageira apresentou excelentes propriedades tecnológicas para aplicação na produção de micropartículas, com bons resultados na cinética de liberação do fármaco modelo e com perspectivas favoráveis à aplicações futuras de outros fármacos neste sistema, agregando ainda maior valor a cultura da palma forrageira.

Unitermos: *Opuntia ficus-indica*; acetato de celulose; novos sistemas de liberação.

ABSTRACT

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND APPLICATION OF CELLULOSE ACETATE FROM CACTUS PEAR (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller) IN MODIFIED DRUG RELEASE

The application of polymers in modified release of drugs is already a reality in the pharmaceutical field. The polymers obtained from plants, especially cellulosic derivatives, are among the most used in the production of new release systems groups and the origin of the raw material, a critical factor in the quality and the final properties of polymer and systems. This work aimed to produce and characterize cellulose acetate extracted from cactus pear and apply it to modified release of drugs. The botanical collection and identification of *Opuntia ficus-indica* L. Miller was held at National Institute for the Semiarid. The plant was dried, pulverized and subjected to successive chemical treatments for obtain/pulp and purification production of acetylated derivative. The extraction yield of cellulose by the method adopted was 8,41%. The polymer and the acetylated derivative were characterized by Spectroscopies of Nuclear Magnetic Resonance (NMR) and Forrier Infrared (FTIR), Scanning Electron Microscopy with energy dispersive (SEM-XRD), and analytical techniques, analyses which confirmed their identities and quality. The microparticles were produced by emulsification / solvent evaporation, presenting itself as spherical structures, in micrometer range (2-7 μ m), with roughness on the surface and the presence of small pores. The method of quantification by spectrophotometry of sodium diclofenac (drug model) has been validated, being considered: linear, selective, exact and precise, according to requirement of RE. 899/2003. obtained approximately 57% of sodium diclofenac encapsulated in the system, with release maintained constant the concentration percentage average of 57-62% in the range of 8-64hs. it is therefore concluded that the cellulose acetate obtained from forage palm presented excellent technological properties for application in the production of micro-particles with good results on the drug release kinetics model and favourable prospects for future applications of other drugs in this system, adding even greater value to cactus pear culture.

Keywords: *Opuntia ficus-indica*; cellulose acetate; Drug Delivery Systems.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da celobiose, unidade constitucional da celulose.	17
Figura 2. Liberação de fármaco pelo sistema convencional multidoses e liberação modificada a partir de uma única dose.	22
Figura 3. Representação esquemática de microesferas (b) e microcápsulas (a, c, d)....	24
Figura 4. Etapas básicas da técnica de microencapsulação por emulsificação/evaporação do solvente.....	26
Figura 5. Estrutura química do diclofenaco de sódio	30
Figura 6. Fotografia da <i>Opuntia ficus-indica</i> L.(Miller) – variedade IPA 20.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINE – Anti-inflamatório não esteroidal

H/L – Emulsão simples tipo hidrófilica / lipofílica

CERTBIO – Laboratório de Avaliação e Desenvolvimento de Biomateriais

CMC – Celulose microcristalina

COX – Ciclooxigenase

DRX – Difractometria de Raios-x

DSC – Calorimetria Exploratória Diferencial

EDS – Energia Dispersiva de Raio - X

FTIR – Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho com Transformada de Fourier

GS – Grau de substituição

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

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

NaCl – Cloreto de Sódio

NaOH – Hidróxido de sódio

NDDS – *New Drug Delivery Systems*

L/H – Emulsão simples tipo Lipofílica / hidrofílica

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

OFI – *Opuntia ficus indica*

OH – Grupamento hidroxila

OROS – Sistema oral de liberação osmótica

RETARD – liberação modificada com início retardado

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

Tg – Temperatura de Transição vítrea

TGA – Análise Termogravimétrica

USP – United States Pharmacopeia

SUMÁRIO

Capítulo 1	12
1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
2.1 Polímeros, celulose e derivados celulósicos	16
2.2 Novos sistemas de liberação de fármacos.....	20
2.3. Micropartículas	24
2.5 Palma forrageira (<i>Opuntia ficus-indica</i> L. (Miller))	30
2.6 Técnicas analíticas de caracterização.....	32
2.6.1 <i>Análises térmicas</i>	33
2.6.2 <i>Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)</i> ...	33
2.6.3 <i>Difração de raio-X</i>	34
2.6.4 <i>Microscopia eletrônica de varredura</i>	34
2.6.5 <i>Ressonância magnética nuclear</i>	34
3. OBJETIVOS	36
3.1 Objetivo geral	36
3.2 Objetivos específicos	36
Capítulo 2	37
Artigo 1. A ser submetido à Bioresource Technology.....	38
Capítulo 3	57
Artigo 2. A ser submetido à Carbohydrate Polymers	58
Capítulo 4	77
Artigo 3. A ser submetido à Química Nova.....	78
4. CONCLUSÃO	98
4.1 Propostas futuras e perspectivas	98
5. REFERÊNCIAS	99
APÊNDICE	108

1 METODOLOGIA	109
1.1 Obtenção da matéria prima	109
1.2 Ensaio físicos e físico-químicos	109
1.2.1 Cinzas totais	109
1.2.2 Teor de extrativos em água	110
1.2.3 Teor de extrativos em etanol	110
1.2.4 Umidade pelo método gravimétrico	110
1.2.5 Densidade aparente e compactada	111
2 RESULTADOS E DISCUSSÃO	113

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO

Polímeros são macromoléculas de cadeias longas, com propriedades e características variadas que atendem a interesses e aplicações de diferentes setores da indústria. No campo farmacêutico, são 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).

Podem ser obtidos a partir de bactérias, plantas, animais (tunicado) e algas marinhas (polímeros naturais), serem provenientes da síntese química (sintéticos), ou resultarem da mistura de ambos os processamentos (SIONKOWSKA, 2011). No grupo dos polímeros naturais, estão inclusos a celulose e os derivados celulósicos como o acetato de celulose, produtos que conciliam excelentes propriedades mecânicas, reduzida toxicidade e benefícios ambientais como a biodegradabilidade por enzimas microbianas e fúngicas (MOHAMAD HAAFIZ et al., 2013).

O acetato é produzido a partir de uma reação de acetilação da celulose e um dos aspectos de maior importância na sua produção é o material de partida empregado. Na produção do acetato de celulose em escala industrial é utilizada polpa celulósica da madeira de elevada pureza. Entretanto, 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).

A palma forrageira, *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller é uma planta tropical ou subtropical cultivada em regiões áridas e semiáridas de todo o mundo, graças a seus mecanismos adaptativos que permitem crescer e se desenvolver mesmo em condições adversas de solo, temperatura, disponibilidade de água e de nutrientes (MARTINS, 2011). No Brasil, estima-se que existam atualmente cerca de 500 mil hectares de palma forrageira só na região Nordeste, estando boa parte deste montante concentrado nos estados de Pernambuco, Paraíba, Alagoas, Rio Grande do Norte e Bahia (OLIVEIRA, 2011).

Apesar do seu enorme potencial produtivo e suas utilidades que vão desde a alimentação animal e humana, função medicinal, até a elaboração e composição de cosméticos, a palma não tem sido plenamente explorada. Em consequência, vêm sendo desperdiçadas excelentes oportunidades para melhoria dos índices sociais e econômicos da

população sertaneja, mediante a geração de postos de trabalho, renda e preservação ambiental (SILVA, 2012).

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). Esses derivados celulósicos, por sua vez, tem sido utilizados com êxito na produção dos chamados Novos Sistemas de Liberação de Fármacos, do inglês *New Drug Delivery Systems* (NDDS).

Trata-se de novos sistemas de liberação que são capazes de prolongar, controlar, retardar ou direcionar a liberação do fármaco, melhorando seus resultados terapêuticos e facilitando a adesão do paciente. Os NDDS oferecem inúmeras vantagens do ponto de vista farmacoterapêutico, como por exemplo, proteção de fármacos veiculados no núcleo, biocompatibilidade, redução na toxicidade e melhor perfil de liberação (RODRIGUES FILHO et al., 2011).

As micropartículas, nanopartículas e lipossomas são alguns exemplos de NDDS aplicados a diferentes fármacos disponíveis comercialmente (TIYABOONCHAI, 2003). De maneira particular, a utilização de micropartículas é opção interessante para liberação de fármacos pela facilidade de obtenção e versatilidade. São sistemas esféricos em escala micrométrica (microesferas), estruturalmente organizados como uma rede polimérica compacta, na qual a substância de interesse está homogeneamente distribuída, ou como microcápsulas, formadas pela membrana polimérica que circunda um núcleo que contém a substância de interesse (ESTEVINHO, 2013; NESTERENKO; ALRIC; DURRIEU, 2013).

Fármacos de uso contínuo destinados à terapia de doenças crônico-degenerativas são fortes candidatos a estes sistemas de liberação pelo interesse em garantir eficácia terapêutica e correta adesão (INGERSOLL e COHEN, 2008). Diferentes compostos podem ser vetorizados em um NDDS, dentre os quais, anticancerígenos, anti-hipertensivos, antibióticos, antifúngicos, anti-inflamatórios, analgésicos, hormônios e antidiabéticos (SIDDIQUI; GARG; SHARMA, 2011; MARTINEZ; TUAL-CHALOT; LEONETTI, 2011; KOST e LANGER, 2012).

Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), uma classe de substâncias utilizadas para aliviar a dor e o desconforto generalizado das condições inflamatórias como a artrite reumatóide, a osteoartrite e espondilite anquilosante, são fármacos que se enquadram perfeitamente nesta categoria (YURDASIPER e SEVGI, 2010). O diclofenaco de sódio,

AINE de importante atividade anti-inflamatória, apresenta meia-vida biológica curta após administração oral e para manter sua concentração dentro da faixa terapêutica em um período de 24 horas, seria necessário a administração de doses múltiplas do medicamento. Além disso, efeitos colaterais indesejáveis estão relacionados provavelmente às flutuações séricas deste fármaco (BRODY et al., 2006).

Neste sentido, a adesão do paciente ao tratamento dependeria não somente da simplificação do regime de administração, mas também da aceitação da própria medicação em termos de tolerabilidade (MEDEIROS et al., 2013). Isso reforça a importância de utilizar o diclofenaco de sódio, como fármaco modelo, em um NDDS que utilize o acetato de celulose de uma nova fonte vegetal, e que seja capaz de modular sua liberação para avaliar a viabilidade de utilizar este sistema para fármacos com propriedades biofarmacêuticas semelhantes.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Polímeros, celulose e derivados celulósicos

Polímeros são macromoléculas de estruturas e propriedades diversas, que as possibilitam serem extensivamente utilizadas nas indústrias têxteis, alimentícia, de tintas, na produção de papel, indústria cosmética e na área biomédica (JANI et al., 2009; AGGARWAL; GOEL; SINGLA, 2011). Na indústria farmacêutica, são utilizados na produção de formas farmacêuticas sólidas, líquidas ou semissólidas como excipientes capazes de mascarar o sabor desagradável de fármacos, aumentar a viscosidade de formulações, transportar fármacos com solubilidade limitada, bem como na formação de agregados ou malhas poliméricas que conseguem reter o fármaco na superfície ou revesti-lo no interior de uma matriz, modulando sua liberação (BENEKE; VILJOEN; HAMMAN, 2009).

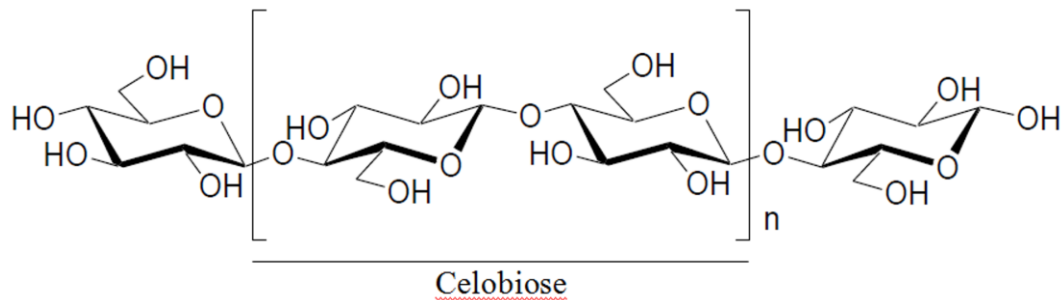
Quanto a fonte de obtenção, estas macromoléculas podem ter origem natural, também chamados biopolímeros, resultar de modificações químicas, ou ainda ser produto de sínteses orgânicas ou inorgânicas (SIONKOWSKA, 2011). Há um interesse particular pelos polímeros de origem natural em função das características intrínsecas do produto ou relacionadas ao processo de produção.

Segundo Kumar et al. (2012), biopolímeros são substâncias de fácil obtenção, custos acessíveis, geralmente biocompatíveis, biodegradáveis, com menor toxicidade e passíveis de modificações químicas. Outra característica relevante é o material de partida utilizado no seu processo de obtenção, que vem agregando valor a culturas regionais e, principalmente, cercado de consciência ambiental a partir da utilização de resíduos agroindustriais e da biomassa (SHARMA; SINGH; ARORA, 2011).

A biomassa lignocelulósica é composta por celulose, hemicelulose e lignina, matérias-primas de difícil fracionamento, das quais apenas a celulose tem sido eficientemente explorada (DOHERTY; MOUSAVIOUN; FELLOWS, 2011). A celulose é um dos polímeros de maior abundância na natureza e componente de interesse prioritário entre os derivados da biomassa (YU; DEAN; LI, 2006).

Este polímero foi descoberto em 1838 pelo Físico Payen e atualmente possui estrutura química bem elucidada. É um homopolissacarídeo de cadeia linear, formado por unidades repetidas de celobiose (duas moléculas de glicose), unidas por ligações glicosídicas do tipo β -(1-4), ilustradas na Figura 1. 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).

Figura 1. Estrutura da celobiose, unidade constitucional da celulose.



Fonte. Siqueira; Bras; Dufresne (2010) adaptado

A celulose é um material branco, fibroso, insolúvel em água, insolúvel em soluções ácidas diluídas, mas degradável por enzimas microbianas e fúngicas, de densidade próximo a 1,5 sendo, a 20 °C, relativamente higroscópico (LI e RENNECKAR, 2009; MOHAMAD HAAFIZ et al., 2013). Quando se fala em solubilidade deste biopolímero deve-se considerar três parâmetros: grau de hidrólise, origem e processos químicos de obtenção, isolamento e purificação. Estes parâmetros influenciam não somente na solubilidade mas em muitas outras características do produto final.

Diferentes materiais podem ser utilizados como fonte de celulose, sendo a madeira de alto grau de pureza, a principal fonte em uso pela indústria (UMA MAHESWARI et al., 2012). No entanto, o consumo de madeira e papel é crescente em todo o mundo, inclusive em países onde os recursos de madeira são limitados, e o tempo necessário para reposição de árvores de grande porte é relativamente longo. Neste contexto, tem sido crescente o interesse por fontes alternativas de matérias-primas para produção de celulose, incluindo animais marinhos (tunicado), algas, fungos, invertebrados, bactérias e vegetais (CRUZ et al., 2011). As fontes vegetais utilizadas geralmente são culturas de rápido crescimento 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 (KAMEL et al., 2008; VIEIRA et al., 2007; LIMA et al., 2013; FLAUZINO NETO et al., 2013). Neste caso, a celulose está presente em diferentes partes, como: folhas, frutos, hastes e estruturas rígidas (como caule e ninho).

Diferentes métodos para extração de celulose a partir destas fontes vegetais estão disponíveis, sendo necessário considerar na escolha do método, o objetivo final em termos de modificação da estrutura e características do polímero, bem como avaliação econômica e impacto ambiental da tecnologia (HARMSSEN et al, 2010). Dependendo da fonte, a extração

pode ser feita em uma única etapa de processamento, ou, na grande maioria, exigir a 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).

Wallis et al., (1997) propuseram um método simples, realizado em uma única etapa de processamento e que dispensa equipamentos especializados, baseado na deslignificação por Ácido clorídrico (HCl), para extração de celulose da madeira de *Eucalyptus globulus*. Este método foi modificado por Macfarlane et al., (1999) e apontado como promissor para avaliar o conteúdo de celulose vegetal sem, necessariamente, extraí-la. No entanto, quando avaliado na extração de celulose de coníferas como *Callitris glaucophylla*, que possui estruturas fibrosas mais rígidas, apresentava muito resíduo de lignina (CULLEN e MACFARLANE, 2005).

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 aplicado com sucesso em diferentes resíduos agroindustriais. O método baseia-se 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).

Estes tratamentos químicos são necessários para separar a celulose dos demais resíduos lignocelulósicos, bem como para expor as regiões amorfas da celulose para modificações químicas posteriores (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; HARMSSEN et al., 2010).

2.2 Modificações químico-estruturais da celulose para produção de derivados

De acordo com Meireles et al., (2011), na presença de reagentes orgânicos e inorgânicos, os grupamentos hidroxilas (-OH) distribuídos na estrutura da celulose conferem reatividade a este polímero, o que torna viável a obtenção de derivados celulósicos, com diferentes propriedades físicas e químicas. Na produção dos derivados celulósicos, dois meios reacionais podem ser utilizados: o homogêneo ou o meio heterogêneo.

As reações em meio heterogêneo, meio reacional utilizado pela indústria, acontecem quando as cadeias de celulose estão dispersas em nível molecular no meio reacional, expondo as regiões amorfas ou semicristalinas para iniciar a reação, o que favorece uma substituição variável dos grupamentos –OH na molécula. Nas reações em meio homogêneo, segundo Almeida (2009), a celulose é previamente dissolvida e, em seguida, exposta ao meio reacional para que a reação aconteça de maneira uniforme por toda a cadeia.

Os processos típicos de modificação química da celulose são baseados em reações de substituição e/ou em reações de oxidação, nos grupamentos reativos (-OH). De acordo com Kamel et al., (2008), nas reações de oxidação da celulose uma substância oxidante como peróxido de hidrogênio ou cloro gasoso, é utilizada para propiciar a formação de grupos carboxílicos, aldeído e/ou cetona como produto da reação com hidroxilas terminais. Este derivado celulósico obtido (oxicelulose) será quebradiço, solúvel em soluções alcalinas diluídas, insolúvel em água e insolúvel em ácidos. Este processo é utilizado na produção de algodão e gases com propriedades bioadesivas para procedimentos cirúrgicos, bem como na indústria cosmética.

A carboximetilação é um processo de obtenção de derivados poliméricos microcristalinos que geralmente se processa em meio alcalino e utiliza como material de partida diferentes polímeros, incluindo a celulose. O derivado celulósico obtido por carboximetilação é chamado celulose microcristalina (CMC) e consiste na despolimerização parcial da α -celulose a partir de reações de hidrólise e/ou oxidação seguida por uma eterificação (MOHAMAD HAAFIZ et al., 2013).

A CMC é um polímero aniônico geralmente comercializado na forma de sal de sódio, com cadeias poliméricas afastadas entre si devido a presença de substituintes ésteres, o que lhe confere melhor estabilidade térmica e solubilidade em água em um grande intervalo de grau de substituição (RODRIGUES FILHO et al., 2007). Segundo Mohamad Haafiz et al., (2013), estas modificações físico-químicas da CMC quando comparadas a celulose dependem do grau de substituição, do grau de polimerização, da uniformidade da substituição e da pureza do produto.

Assim, a obtenção de derivados celulósicos por reações de substituição, principalmente esterificações, eterificações e acetilações, ocorre a partir da introdução de radicais orgânicos na molécula, que pode ser metil, etil, ou outro grupo com estrutura química mais complexa. A acetilação, ou seja, a substituição dos grupos hidroxila das unidades de glicose por grupos acetila, forma os acetatos de celulose, polímeros de grande valor

comercial, extensivamente aplicado em diferentes setores da indústria têxtil, de cigarros e farmacêutica (SUN; SUN; SUN, 2004; CERQUEIRA; RODRIGUES FILHO; MEIRELES, 2007).

De acordo com Brum et al., (2011), os grupos acetila que substituem as hidroxilas podem variar de 0 (celulose) a 3 (acetato de celulose tri-substituído ou triacetato de celulose). O triacetato pode ser posteriormente submetido a uma hidrólise parcial para se obter o grau de substituição desejado, o qual é extremamente importante para as características e aplicações do polímero.

O acetato de celulose é um dos mais importantes ésteres de celulose frequentemente obtido em meio reacional composto por um solvente, geralmente ácido acético, um agente acetilante (anidrido acético tem sido usado com esta finalidade na indústria para extração de celulose da madeira) e um catalisador, que pode ser ácido sulfúrico, N-bromosuccinamida, piridina, entre outros (FAN; LIU; LIU, 2010; SUN; SUN; SUN, 2004). A eficiência da reação, os custos e a escolha do catalisador pode ser definida em função das características apresentadas pela matéria-prima e desejáveis para o produto final.

Este polímero apresenta solubilidade variável, definida entre outros fatores a partir do seu grau de substituição (GS). Segundo Fisher et al., (2008) quando a fibra de acetato de celulose apresenta (GS) 2-2,5 significa dizer que a cada três grupos -OH uma média de 2-2,5 apresentam pelo menos um grupo etila como substituinte. Cadeias com GS 2-2,5 são geralmente solúveis em acetona e acetato de etila, enquanto que cadeias com GS superiores a 2,5 apresentam solubilidade em diclorometano.

De acordo com Cruz et al., (2011), o acetato de celulose tem um grande apelo comercial por ser facilmente produzido pela rota homogênea ou heterogênea e ser compatível com uma série de outros excipientes e agentes ativos. Dependendo de seu GS, apresenta baixa toxicidade, boa estabilidade e biodegradabilidade, características que o torna promissor para aplicação em formas farmacêuticas convencionais e na liberação modificada de fármacos (GUTIÉRREZ; PAOLI; FELISBERTI, 2014).

2.3 Novos sistemas de liberação de fármacos

O desenvolvimento crescente das tecnologias biomédicas e a evolução das ciências farmacêuticas proporcionaram uma verdadeira revolução na arte de prevenir e curar doenças (STORPIRTIS et al., 2011). A introdução de novos fármacos e uma maior evidência epidemiológica de eventos adversos indesejáveis relacionados ao uso de medicamentos,

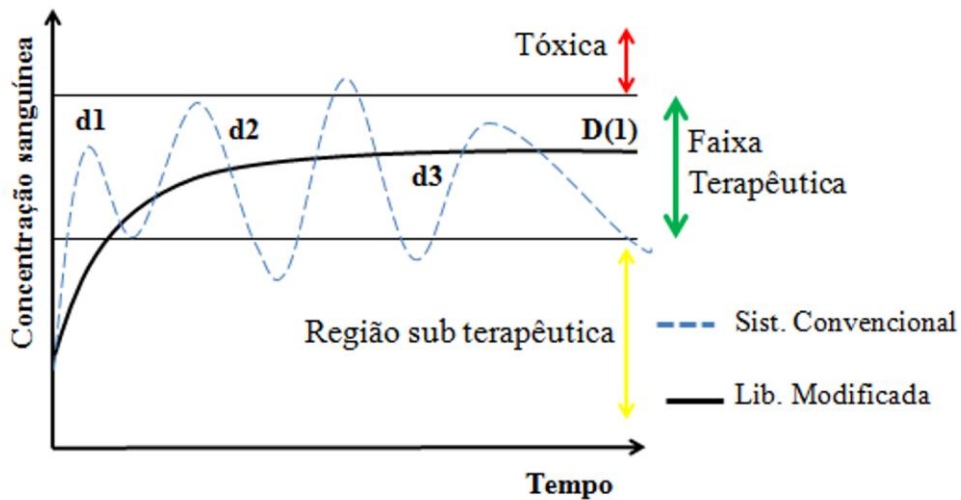
associados ao aumento na expectativa de vida, são alguns dos fatores que ampliam as exigências regulatórias quanto à segurança, eficácia e qualidade das estratégias terapêuticas utilizadas.

As formas farmacêuticas convencionais utilizadas para administração de fármacos, por exemplo, comprimidos, cápsulas e xaropes, utilizam tecnologias de fácil acesso e são desenvolvidos com o objetivo de liberar o fármaco rapidamente após a administração (ANSEL; POPOVICH; ALLEN JR, 2007). Para manter a concentração plasmática destes fármacos na faixa terapêutica, são necessárias doses diárias repetidas o que aumenta as chances de reações adversas, diminui a adesão e limita seu uso no tratamento de doenças crônicas (LIBBY et al., 2013).

Paralelamente, muitos fármacos veiculados nestes sistemas tradicionais e parte das novas moléculas que estão em fase de desenvolvimento, apresentam limitações quanto a sua biodisponibilidade, solubilidade em meio aquoso e/ou toxicidade (ARAÚJO; TEIXEIRA; FREITAS, 2010). Tais limitações podem ser corrigidas utilizando-se estratégias que melhorem as propriedades biofarmacêuticas e modifiquem a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica, com ganho na especificidade direcionando-o para os seus sítios de ação (TIWARI e BATRA, 2014). Neste contexto, surgem os chamados *New Drug Delivery Systems* (NDDS).

O termo NDDS ou, em português, novos sistemas de liberação de fármacos, aplica-se a todos os sistemas farmacêuticos desenvolvidos com tecnologia de liberação modificada capaz de manter a concentração plasmática do fármaco nos níveis terapêuticos por um tempo prolongado, utilizando-se uma única dose/dia (Figura 2), nos quais as características de liberação do fármaco, no tempo e no local, são escolhidas (VERMA; KRISHNA; GARG, 2002; KULKARNI, 2012). A liberação modificada pode receber diferentes nomenclaturas em função das particularidades de sua liberação.

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



Fonte. Arquivo pessoal

Embora haja discordância na literatura a respeito destas nomenclaturas, algumas das quais são por vezes utilizadas como sinônimas, de acordo com Aulton (2005), os NDDS podem ser classificados da seguinte maneira:

1. Liberação controlada: liberação modificada de formas farmacêuticas na qual as variáveis tempo e velocidade de liberação são controladas.
2. Liberação prolongada: liberação modificada de formas farmacêuticas que possibilita pelo menos uma redução na frequência de dose quando comparada com a sua forma de liberação convencional.
3. Liberação retardada: formas farmacêuticas modificadas, nas quais a liberação do fármaco não se inicia imediatamente após a administração. O exemplo clássico são as formas farmacêuticas gastrorresistentes.
4. Liberação sustentada: liberação modificada que disponibiliza uma quantidade inicial de fármaco suficiente para alcançar a concentração terapêutica logo após a administração e, em seguida, libera o princípio ativo de maneira gradual, por um período de tempo estendido.
5. Liberação repetida: 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.

6. Liberação estendida: liberação modificada na qual o fármaco é lentamente liberado para manter as concentrações plasmáticas no nível terapêutico, por um período de tempo prolongado, geralmente entre 8h e 12h.

Quando comparados às formas farmacêuticas tradicionais, os NDDS apresentam inúmeras vantagens, como a liberação gradual de fármacos, manutenção de ação por tempo prolongado facilitando a adesão do paciente, redução significativa na toxicidade por utilizar pequenas concentrações do agente ativo e direcioná-lo ao local de ação, menor risco de irritação a mucosa do trato gastrointestinal, proteção do princípio ativo contra degradação, correção de sabor desagradável, melhor solubilidade aparente de fármacos pouco solúveis e aumento na biodisponibilidade de fármacos (RODRIGUES FILHO et al., 2011; PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

A saída do fármaco a partir de um NDDS para exercer sua ação no sítio-alvo, depende de fatores relacionados ao fármaco, ao polímero utilizado, ao método e tecnologia de obtenção do sistema, aos processos de liberação, bem como depende das características do próprio sistema, incluindo tamanho e forma (LIU et al., 2013). As três principais tecnologias utilizadas para controlar a liberação de fármacos são os sistemas matriciais, os sistemas reservatórios e a bomba osmótica.

O sistema matricial é caracterizado pela formação de uma rede sólida de uma ou várias substâncias químicas polimerizadas hidrofílicas ou inertes (matriz polimérica) na qual o fármaco estará uniformemente distribuído, dissolvido ou disperso (LOPES et al., 2005). A liberação do fármaco incorporado nestes sistemas poderá ocorrer por um ou mais dos seguintes mecanismos: transporte do meio de dissolução para a o interior da matriz, intumescimento do polímero, difusão do fármaco e/ou erosão da matriz.

No sistema reservatório os polímeros são utilizados para formar uma estrutura membranosa externa que revestirá um compartimento interno (núcleo) no qual o fármaco estará dissolvido ou disperso. Segundo Aulton (2005), o núcleo poderá ser uma forma farmacêutica na qual o fármaco esteja incorporado. Em um sistema reservatório, a saída do fármaco poderá obedecer a dois processos: difusão direta do núcleo para o exterior da matriz ou ainda difusão por camadas a medida em que a porção mais externa da matriz intumescer e se desintegra (PEZZINI; SILVA; FERRAZ, 2007).

A bomba osmótica ou tecnologia de liberação osmótica (OROS) é um sistema composto por um núcleo contendo o fármaco, revestido externamente por membrana polimérica semipermeável (que pode ou não ter um agente osmótico com propriedades

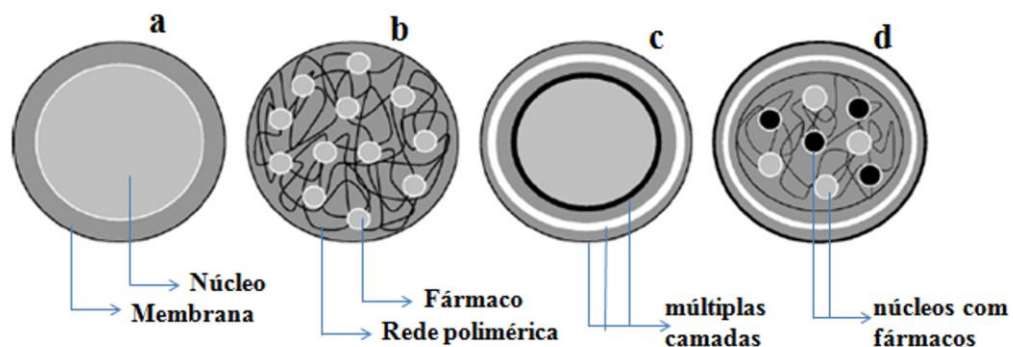
propulsoras) e um ou mais orifícios de 0,4mm de diâmetro (THOMBRE et al., 2004). Este sistema (membranas e componentes do núcleo) gera pressão osmótica suficiente para promover absorção de água e expansão do volume do núcleo, com saída do fármaco em solução ou suspensão a partir dos orifícios (MISSAGHI et al., 2014). A principal vantagem desta tecnologia é que a taxa de liberação do fármaco, a partir da forma farmacêutica, independente do pH e da hidrodinâmica do meio de dissolução externo.

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

2.4. Micropartículas

Micropartículas são sistemas farmacêuticos de liberação modificada que consistem em partículas poliméricas sólidas e, geralmente, esféricas com diâmetro médio de 1 a 1000 μm , nos quais o fármaco pode ser uniformemente disperso e/ou dissolvido na rede polimérica (microesferas) ou mantido em um ou mais núcleos do sistema revestido por polímeros e estruturados em forma de vesículas (microcápsulas), conforme mostrado na Figura 3 (ARSHADY, 1991; DADER e PUTNAM, 2014).

Figura 3. Representação esquemática de microesferas (b) e microcápsulas (a, c, d).



Fonte: Nesterenko; Alric; Durrieu (2013) adaptado.

A definição de micropartículas pode ser ampliada para incluir nanoesferas e nanocápsulas, sistemas estruturalmente equivalentes a microesferas e microcápsulas, respectivamente, mas com dimensões em escala nanométrica - 10 a 1000nm

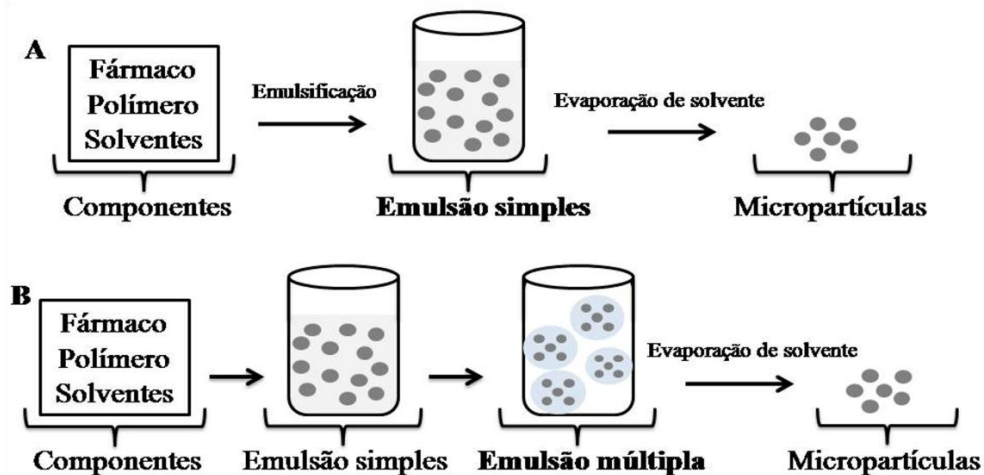
(SCHAFFAZICK et al., 2003). É importante destacar que esta definição inclui sistemas de liberação sólidos, não se estendendo, portanto, para os lipossomas e microesferas lipídicas que são, respectivamente, sistemas de liberação semissólidos e líquidos.

A microencapsulação tem sido utilizada com êxito em diferentes áreas como na engenharia, robótica, cosmética, médica e farmacêutica, entre outras, para melhorar propriedades e características de produtos ou processos produtivos (ESTEVINHO et al., 2013). As principais vantagens oferecidas por esta tecnologia na área farmacêutica são: proteção do princípio ativo, melhor permeação de membrana pela mucoadesão, gastrorresistência, menor irritação no trato gastrointestinal, reprodutibilidade e versatilidade na obtenção (SINGH et al., 2013; SEVERINO et al., 2011). Estas características permitem obter micropartículas para diferentes vias de administração e com perfis de liberação específicos.

Há na literatura uma variedade significativa de métodos químicos, físico-químicos e mecânicos para produção destes sistemas microparticulados. A escolha do método deve ser feita a partir das características dos componentes, isto é, do polímero e do fármaco, bem como deve considerar custos, praticidade, reprodutibilidade e a mudança de escala (OJHA, 2013; LAM e GAMBARI, 2014). Os métodos mais utilizados são: emulsificação/evaporação de solventes, coacervação, reticulação interfacial, *spray drying*, *spray chilling*, fluidização, *salting-out* e nanoprecipitação.

A técnica de microencapsulação por emulsificação/evaporação de solvente pode ser aplicada para veicular fármacos com diferentes propriedades físico-químicas, sejam hidrofílicos ou hidrofóbicos (LI; ROUAUD; PONCELET, 2008). Em ambos os casos, a técnica envolve pelo menos três etapas: dissolução do fármaco, formação de uma emulsão simples ou dupla com a solução polimérica e eliminação dos solventes orgânicos residuais por agitação mecânica ou aquecimento, com a precipitação das micropartículas por filtração ou secagem, conforme ilustrado na Figura 4.

Figura 4. Etapas básicas da técnica de microencapsulação por emulsificação/ evaporação do solvente.



Onde: A- Emulsão simples (H/L ou L/H); B- Emulsão múltipla (H/L/H). **Fonte:** Arquivo pessoal.

Neste processo, pode-se ter a formação de emulsões simples do tipo hidrofílica/lipofílica (H/L) ou lipofílica/hidrofílica (L/H), ou a formação de uma emulsão múltipla, do tipo H/L/H. As emulsões L/H e H/L/H serão obtidas solubilizando-se o polímero em um solvente orgânico apolar, como diclorometano ou clorofórmio e posterior adição do fármaco em solução (geralmente o fármaco dissolvido ou disperso em água), sob agitação. Para se obter uma emulsão simples tipo H/L, o polímero deverá ser dissolvido ou disperso em um solvente orgânico polar, por exemplo, acetonitrila ou acetona. No caso da emulsão múltipla H/L/H, uma terceira fase composta por um agente emulsificante ou espessante, como álcool polivinílico, será vertida sob esta primeira emulsão, mantendo-a sob agitação durante o procedimento (SALAÜN et al., 2010).

Segundo Naik et al., (2012), a eliminação do solvente orgânico residual poderá ser feita por extração a partir da adição de um solvente orgânico miscível com as fases da emulsão e no qual o polímero é insolúvel, ou por evaporação que consiste em manter a emulsão sob agitação, durante o tempo necessário para volatilização do solvente quando este entra em contato com a interface água/ar, como foi mostrado na figura anterior. Durante este processo de eliminação do solvente residual, ocorre a precipitação das micropartículas na forma de pó, que poderão ser separadas por centrifugação, filtração ou qualquer uma das técnicas de secagem.

A utilização da técnica de emulsificação/evaporação de solvente apresenta como vantagens a simplicidade do método, o custo relativamente baixo, principalmente para sistemas que utilizam a água como não-solvente, e a pouca aglomeração (SILVA et al., 2003).

No entanto, podem apresentar limitações na eficiência de encapsulação do fármaco, na possibilidade de existência de solvente orgânico residual ou ainda dificuldades na transposição de escalas (LIU et al., 2011).

A microencapsulação por coacervação ou separação de fases consiste na dessolvatação de um polímero e sua separação da solução polimérica que se divide em duas fases líquidas imiscíveis, sendo uma chamada fase de coacervado que é rica em macromoléculas e outra chamada fase de equilíbrio, com baixa concentração de macromoléculas. Após a separação de fases, ocorre a formação de gotículas de coacervato, a adição destas gotículas na superfície do fármaco e a solidificação das micropartículas (SEVERINO et al., 2011). No final do processo de dessolvatação, as micropartículas podem ser separadas por centrifugação, filtração ou decantação.

De acordo com Yoon e Yeo et al., (2001), a coacervação acontece por indução de fatores indutores de dessolvatação, como a adição de um não-solvente, alterações da temperatura e a criação de forças eletrostáticas entre as macromoléculas que formam a fase do coacervado. Esta técnica apresenta como principal vantagem uma elevada encapsulação de fármacos hidrofílicos, porém apresenta desvantagens como a complexidade de execução do método, custos elevados e fácil aglomeração de partículas.

A microencapsulação por reticulação interfacial é uma técnica de polimerização de monômeros reativos na interface de duas fases imiscíveis, geralmente uma emulsão do tipo O/A. Se a fase interna for um líquido, os monômeros se difundem para a interface formando uma membrana polimérica. As principais limitações desta técnica incluem toxicidade associada aos monômeros que não reagem e fragilidade das membranas obtidas (SILVA et al., 2003).

A tecnologia de *spray drying* tem sido aplicada com sucesso na microencapsulação de fármacos (AMIM; ABADI; KATAS, 2014; BECK et al., 2008). A técnica consiste na atomização de substâncias ativas, as quais deverão estar dispersas, dissolvidas ou emulsionadas em uma solução orgânica ou aquosa do polímero e através de um sistema da sucção, a mistura será exposta a uma corrente de ar quente formando as micropartículas que serão depositadas sob pressão, no fundo de um recipiente coletor. De acordo com Silva et al., (2003), trata-se de um método simples, rápido, reprodutível e com bons resultados de eficiência de encapsulação, que pode ser aplicado tanto para fármacos lipossolúveis como para hidrossolúveis. Adicionalmente, esta técnica pode melhorar a solubilidade e perfil de dissolução de fármacos pouco solúveis. No entanto, apresenta como desvantagens o elevado

custo inicial para aquisição do equipamento (nebulizador) e a não uniformidade na forma das micropartículas formadas (nem todas são esféricas).

A utilização de um jato de ar quente por esta técnica tem sido por vezes, apontada como possível limitação na sua utilização quando se trabalha com polímeros e/ou fármacos termossensíveis (YOON e YEO et al., 2001). No entanto, já estão disponíveis outras tecnologias alternativas que utilizam o mesmo princípio de secagem e dispensam o ar quente, como é o caso do método de *spray congealing* ou *spray shilling*. Nesta técnica, o fármaco deverá estar disperso ou dissolvido em um veículo fundido, e a mistura passará por uma corrente de ar frio em uma temperatura inferior ao ponto de fusão do veículo, capaz de solidificá-lo e precipitar as micropartículas.

2.5 Diclofenaco de sódio: utilização como fármaco modelo

Os anti-inflamatórios não-esteroidais ou não hormonais (AINE) constituem uma classe de fármacos usada no controle da dor em estruturas periféricas e centrais, visando efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da ciclooxigenase (COX), enzima também conhecida como endoperóxido-sintetase responsável pela conversão do ácido araquidônico em mediadores do processo inflamatório como o tromboxano A₂, a prostaciclina (PGI₂) e as prostaglandinas (PG) PGD₂, PGF₂ α e PGE₂. (PARMESHWARI, 2009; BRODY et al., 2006)

A ciclooxigenase é uma enzima bifuncional, ou seja, participa do processo inflamatório, mas não é específica e apresenta duas isoformas COX-1 e COX-2. A COX-1, enzima constitutiva, está presente na maioria dos tecidos sendo responsável pela produção de prostaglandinas, mediadores citoprotetores que estimulam a síntese e secreção de muco e bicarbonato, aumentando o fluxo sanguíneo na mucosa e favorecendo a proliferação de epitélios normais. A COX-2, enzima indutiva, está presente nos tecidos em resposta a estímulos inflamatórios, sendo o principal alvo para os fármacos anti-inflamatórios (SOSTRES et al., 2010).

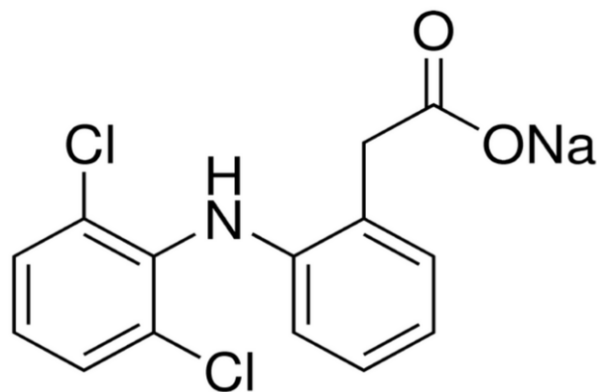
Os fármacos seletivos e os não-seletivos para COX-2 atuam inibindo ambas as isoformas. No entanto, os inibidores seletivos para COX-2 apresentam melhor perfil de segurança gastrointestinal e hepática quando comparados com AINE não seletivos. Por outro lado, o uso crônico de AINE seletivos para COX-2, conhecidos como coxibes tendo o celecoxibe como protótipo, estão associados a uma maior incidência de eventos adversos cardiovasculares (CARVALHO, 2007; BESSONE, 2010).

Não se recomendam AINE para dores leves e moderadas em geral, nas quais se recomenda o uso de analgésicos sem efeito anti-inflamatório, bem como em situações onde a reação inflamatória é componente importante de reparo tecidual ou de defesa do organismo (ANVISA, 2012). No grupo dos AINE não-seletivos estão o ácido acetilsalicílico (AAS), paracetamol; naproxeno, piroxicam, sulindaco, indometacina, ibuprofeno e diclofenaco de potássio e de sódio (BRUNTON et al., 2006).

De acordo com Silva e Silva (2012), dentre os AINE o diclofenaco de sódio é o fármaco de primeira escolha para o tratamento de inflamações. Está clinicamente indicado na terapêutica de quadros inflamatórias graves e crônico-degenerativos, incluindo artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante, síndromes dolorosas da coluna vertebral e dores pós-operatórias.

O diclofenaco de sódio é um sal de fórmula molecular $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (Figura 5), derivado do ácido [2-(2,6-diclorofenil) amino] fenilacético (USP 29-NF 24, 2007). Pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica é considerado como fármaco classe II, isto é, apresenta alta permeabilidade e solubilidade insuficiente em meio aquoso, apesar de apresentar boa solubilidade em meios de dissolução com pH na faixa de 7,0-8,0 e ser praticamente insolúvel em meio ácido. Possui caráter ácido fraco, com $pK_a = 4,18$ (a 25 °C) e sua meia-vida biológica é curta (1-2 hs) (SU et al., 2003).

Figura 5. Estrutura química do diclofenaco de sódio



Fonte: USP, 2007.

Este fármaco apresenta-se disponível comercialmente na forma de comprimidos de 50, 75, 100 e 150 mg, cápsula gelatinosa de 100 mg, solução oftálmica 1 mg/mL, Suspensão oral 2 mg/mL, solução injetável de 25 mg/ml e supositório retal de 75 mg. Quando administrado por via oral, sofre metabolismo hepático de primeira passagem e pode ainda ser inativado por

um processo de ciclização intramolecular com alterações importantes na estrutura e função biológica (SILVA, 2010).

Os AINE quando administrados por via oral na forma de comprimidos, apresentam pelo menos três limitações: (1) rápida eliminação do plasma, devido a sua meia-vida biológica ser curta (1-2 h) e consequente exigência de frequência na administração com doses relativamente elevadas para manter os níveis terapêuticos; (2) a capacidade de irritar o trato gastrointestinal, causar úlcera péptica e hemorragia; (BARZEGAR-JALALI et al., 2012); (3) a necessidade de ser absorvido na porção posterior do intestino, onde é solúvel, desejável principalmente quando utilizado para prevenção e tratamento de colites e carcinomas a nível cólon-retal (EL-KAMEL et al, 2008).

Percebe-se que o diclofenaco de sódio pode ser um bom fármaco modelo para o desenvolvimento e avaliação de sistemas com liberação controlada tanto pelos efeitos indesejáveis associados, principalmente a nível do trato gastrointestinal, como pela susceptibilidade deste fármaco a diferentes faixas de pH (AL-KAHTANI; SHERIGARA, 2014).

2.5 Palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* L. (Miller))

As regiões climaticamente definidas como áridas e semiáridas estão distribuídas em 2/3 dos países do mundo. Só no Brasil, segundo dados do Ministério da Integração Nacional, em 2005 o semiárido correspondia a 11,4 % do território brasileiro e 60 % da região Nordeste. Por se tratar de uma região de solos rasos, com precipitações pluviométricas irregulares e ausência ou má distribuição das chuvas durante grande parte do ano, a agricultura e pecuária desta região são periodicamente comprometidas (COSTA et al., 2010).

Uma estratégia utilizada pelos pecuaristas da região, para prevenir a escassez de alimentos para os animais, é a exploração de plantas que possam ser utilizadas como forrageiras, como as gramíneas de corte, que conseguem sobreviver nas várzeas e locais mais úmidos, e plantações que resistam aos fenômenos da sazonalidade, como é o caso da palma forrageira (LINHARES e SOUSA, 2008; NUNES, 2011).

A palma forrageira pertence à divisão Embryophyta, subdivisão Angiospermea, classe Dicotyledoneae, subclasse Archiclamideae, ordem Opuntiales e família das Cactáceas. Inclui cerca de 2000 espécies, distribuídas em 178 gêneros (SILVA e SANTOS, 2006). No Brasil, três espécies são cultivadas: a IPA 20 ou palma gigante, da espécie *Opuntia ficus-indica*; a

palma redonda, da espécie *Opuntia sp*, planta de porte médio; e a palma miúda, da espécie *Napolea cochenilifera*, planta de baixo porte.

Figura 6. Fotografia da *Opuntia ficus-indica* L.(Miller) – variedade IPA 20.



Fonte: Arquivo pessoal.

A espécie *Opuntia ficus-indica*, recebe diferentes nomes regionais: palma-graúda, palma-da-índia, palma grande, palmatória, palma-santa, palma sem espinho, palma-azedo, figo-da-índia e figueira da índia. Possui porte arborescente com 3-5 m de altura, coroa larga, cladódios ou raquetes de cor verde escura, formato obovaladas com 30 a 60 cm de comprimento, 20 a 40 cm de largura e 19 a 28 cm de espessura. Suas flores tem cor laranja ou amarela e o pericarpo é 2-2,5 vezes mais comprido do que o perianto. O fruto possui sabor doce, é succulento, comestível, apresentando 5 a 10 cm de comprimento e 4 a 8 cm de largura, coloração variável, indo desde a amarela e laranja até vermelha (ARAÚJO FILHO, 2000).

De acordo com Oliveira; Junqueira; Mascarenhas, (2011), as plantações atuais de palma forrageira na região Nordeste correspondem a cerca de 500 mil hectares distribuídos nos estados de Pernambuco, Paraíba, Alagoas, Rio Grande do Norte e Bahia. É considerada como uma cactácea estratégica para a região pela adaptabilidade aos solos, elevada produtividade e, principalmente, por suprir grande parte das necessidades hídricas dos animais na época de escassez de água (SANTOS et al., 2006).

A avaliação nutricional e de composição químico-bromatológica da palma forrageira apresenta variações com a espécie, idade dos cladódios e época do ano. Mas independente do gênero, estas espécies apresentam um elevado teor de umidade (85-90 %), baixos teores de proteína bruta ($4,81 \pm 1,16$ %), baixos teores de matéria seca ($11,69 \pm 2,56$ %), carboidratos totais ($81,12 \pm 5,9$ %), carboidratos não fibrosos ($58,55 \pm 8,13$ %), fibra em detergente neutro ($26,79 \pm 5,07$ %) e fibra em detergente ácido ($18,85 \pm 3,17$ %) (FERREIRA, 2006); hemicelulose (3,30 %), celulose (21,15 %) e lignina (4,62 %) (TOSTO et al., 2007). O baixo

teor de matéria seca, a reduzida quantidade de fibras e o elevado teor de umidade pela característica suculenta, justificam as limitações desta forrageira como fonte exclusiva de alimento para os animais.

Apesar de seu uso majoritário na pecuária, a palma tem despertado interesse de aplicações para diferentes áreas: indústria alimentícia, como legumes, especiarias e na produção de sorvetes (cladódios); como matéria-prima para bioprocessos, visando a produção de compostos orgânicos como as enzimas aminolíticas, como aromatizantes (sementes), na produção de pães e vinhos, na indústria cosmética (GUSAKOV et al., 2007; KUMAR et al., 2008; SOCCOL et al., 2010; SANTANA, 2012); bem como, na medicina tradicional, como fonte de compostos bioativos. (DHAOUADI et al., 2012).

Na medicina popular do México, a palma forrageira é muito utilizada em queimaduras, feridas, edema e para má-digestão. Diferentes estudos de extratos aquosos liofilizados da polpa do fruto da palma, ou dos cladódios do caule, mostraram efeitos farmacológicos anti-inflamatórios e analgésicos, possivelmente pela presença do β -sitosterol; efeitos hipoglicemiantes em ratos diabéticos (HASSAN et al., 2012), hepatoprotetor contra organofosforados (NCIBI et al., 2008), atividade antioxidante a partir de extratos etanólicos, bem como na inibição de proliferação celular e supressão de tumores (KAUR; KAUR; SHARMA, 2012; AGOZZINO et al., 2005), entre outras aplicações farmacológicas não comprovadas.

Observa-se que esta cultura possui um enorme potencial e que ainda é pouco explorada para aplicações na indústria farmacêutica.. Estudos que viabilizem e despertem interesse de seu uso na produção de medicamentos, ou beneficiamento de fibras, irá agregar valor comercial à espécie, estimular o cultivo pelos produtores agrícolas, além de favorecer o desenvolvimento da região do semiárido.

2.6 Técnicas analíticas de caracterização

Nas etapas de desenvolvimento de um medicamento e na utilização de sistemas poliméricos para modificar a liberação de fármacos a partir da forma farmacêutica, o que inclui desde estudos de pré-formulação até a avaliação e controle de qualidade do produto final, exige-se a completa caracterização das propriedades físico-químicas e possíveis interações de todos os insumos farmacêuticos utilizados. Para tal, recorre-se a diferentes técnicas analíticas, entre as quais podemos destacar as análises térmicas, os métodos espectroscópicos, a difração de raios-X e a microscopia (CHADHA; BHANDARI, 2014).

2.6.1 Análises térmicas

Compreende um conjunto de técnicas nas quais uma propriedade física ou química da substância em análise e/ou de seus subprodutos é medida em função de uma temperatura aplicada externamente (SILVA; PAOLA; MATOS, 2007). De acordo com Chadha e Bhandari (2014), estas técnicas são utilizadas 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 deste grupo são a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e Análise Termogravimétrica (TGA). Por TGA é possível avaliar a variação de massa de um material em função da temperatura em atmosfera inerte (ALMEIDA, 2009). Esta 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.

A DSC estabelece uma relação entre fluxo de aquecimento diferencial e temperatura, para gerar endotermas e exotermas, que, quando integradas, identificam a quantidade de calor envolvida na reação. Na área farmacêutica é utilizada na caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação e identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina (OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011).

Um dos principais eventos mostrado pela análise de DSC é a transição de fases, que, no caso dos polímeros, corresponde à temperatura transição vítrea (T_g) ou transição cristalina, parâmetro importante para avaliar compatibilidade e estabilidade (COSTA e SOUSA LOBO, 1999; OLIVEIRA; YOSHIDA; GOMES, 2011). A transição vítrea pode ser entendida 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.

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

O FT-IR é uma técnica analítica de identificação de compostos orgânicos que consiste na formação de interferogramas específicos para cada substância a partir de diferentes padrões de absorção (WANG, 2012). Essa técnica apresenta como vantagens a sensibilidade analítica, a facilidade no preparo do material, o fato de dispensar calibração manual pelo analista (auto-calibração) e a economia de tempo nas análises, que geralmente levam apenas segundos.

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

2.6.3 Difração de Raios-X

A difração de Raios-X (DRX) é uma técnica não destrutiva de caracterização da estrutura do material (mantém a amostra intacta), que tem como princípio de análise a relação entre intensidade e ângulo de difração, formado pela incidência de feixes de Raios-X na amostra e detecção dos feixes de fótons difratados. De acordo com Chadha e Bhandari (2014), tem seu uso difundido na identificação de regiões amorfas ou cristalinas em fármacos e excipientes, bem como na avaliação de interações relacionando-as a umidade e cristalinidade do material.

2.6.4 Microscopia eletrônica de varredura

A Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) é uma técnica versátil, usada rotineiramente para a análise microestrutural de materiais sólidos. Quando comparada a outras técnicas microscópicas, apresenta como vantagens a 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). Nos estudos de caracterização dos polímeros e na liberação de fármacos (*drug delivery*), o MEV disponibiliza informações importantes relativas a forma, tamanho, distribuição e rugosidade.

2.6.5 Ressonância magnética nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), considerada a mais completa técnica espectroscópica, tem seus fundamentos descritos a partir das leis da física e aplicações importantíssimas na área farmacêutica, como na identificação de novas moléculas candidatas a fármacos e na investigação de polimorfismo (TISHMACK; BUGAY; BYRN,

2003). Normalmente, o resultado da RMN é associado ao resultado de outra técnica espectroscópica, como o FT-IR, para elucidar completamente uma estrutura.

De maneira sucinta, pode ser conceituada como uma técnica de medição precisa da absorção de radiação eletromagnética, que fornece informações sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo estudado. É um fenômeno que ocorre quando núcleos alinhados com um campo aplicado são induzidos a absorver energia e mudar a orientação de spin em relação ao campo aplicado (PAVIA et al., 2012). Muitos núcleos diferentes podem ser observados por RMN, mas os núcleos de átomos de hidrogênio e carbono são os mais estudados.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é produzir acetato de celulose a partir da celulose extraída da *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller (palma forrageira) aplicando-o na obtenção de sistemas poliméricos para liberação modificada de fármacos.

3.2 Objetivos específicos

- Aplicar e modificar métodos de extração e caracterização da celulose da *Opuntia ficus-indica*;
- Produzir e caracterizar o acetato de celulose a partir da celulose extraída;
- Utilizar o acetato de celulose na produção de micropartículas de liberação modificada;
- Obter micropartículas contendo diclofenaco de sódio e caracterizá-las quanto às propriedades química, físico-químicas, reológicas e térmicas;
- Avaliar o potencial de incorporação e cinética de liberação do diclofenaco de sódio a partir das micropartículas desenvolvidas.

Capítulo 2

Artigo 1. A ser submetido à Bioresource Technology

Utilização da *Opuntia ficus-indica* L. Miller (palma forrageira) como fonte de celulose: uma nova aplicação tecnológica para essa cultura vegetal do semiárido brasileiro

João Paulo Tavares Malheiro^a, Edvânia Emanuele dos Santos^b, Ízola Maria de Moraes Medeiros^b, Maria Salett Rocha Souza^c, José Amilton Santos Júnior^d, José Alexandro Silva^{a,e}, Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno^{a,e*}

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

^bCentro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande – PB, Brazil.

^cPrograma de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa – PB, Brazil.

^dInstituto Nacional do Semiárido (INSA), Campina Grande – PB, Brazil.

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

E-mail: bolivarpqld@pq.cnpq.br

RESUMO

Diferentes matérias primas de origem vegetal têm sido avaliadas como fontes alternativas de celulose. No entanto, poucos estudos exploram o potencial de culturas regionais típicas, como as gramíneas de corte e forrageiras do semiárido. O objetivo deste estudo foi utilizar a palma forrageira como matéria prima para extração de celulose. O método de extração utilizado fundamenta-se na oxidação das ligninas que expõe as amostras a diferentes meios reacionais. A celulose obtida foi identificada e caracterizada por espectroscopias de FTIR e RMN, difração de Raios-X, análises térmicas (TGA-DTG e DSC) e microscopia eletrônica de varredura. Os resultados confirmaram a identidade e natureza fibrosa da celulose, apontando-a como excipiente com características promissoras para uso na indústria e passível de modificações químicas para síntese de derivados celulósicos com diferentes propriedades físico-químicas.

Keywords: celulose, palma forrageira, semiárido.

1. INTRODUÇÃO

O semiárido brasileiro compreende uma região com área superior a 1.000.000 Km², habitada por mais de 21 milhões de pessoas e caracterizada por limitações hídricas consequentes da má distribuição física e temporal das chuvas (PESSOA et al., 2013). O êxito da pecuária como atividade econômica nesta região depende, em parte, do cultivo de gramíneas de corte e de forrageiras como a palma forrageira, apresentadas como culturas

estratégicas porque possuem mecanismos fisiológicos que proporcionam maior produtividade com exigências reduzidas de água (PEREIRAZ, 2013; SANTOS et al., 2006; NUNES, 2011).

A palma forrageira pertence à família das cactáceas, que inclui cerca de 2.000 espécies, das quais três são cultivadas no Brasil: a IPA 20 ou palma gigante, da espécie *Opuntia ficus-indica*; a palma redonda, da espécie *Opuntia sp.*, planta de porte médio; e a palma miúda, da espécie *Napolea cochenilifera*, de baixo porte (SILVA; SANTOS, 2006). Segundo Oliveira et al., (2011), as plantações atuais de palma forrageira na região Nordeste do Brasil correspondem a cerca de 500 mil hectares distribuídos nos estados de Pernambuco, Paraíba, Alagoas, Rio Grande do Norte e Bahia.

Apesar de seu uso majoritário na pecuária, tem despertado interesse de aplicações em diferentes áreas: indústria alimentícia, utilizada como especiarias e na produção de sorvetes (cladódios); como matéria-prima para bioprocessos, visando à produção de compostos orgânicos como as enzimas aminolíticas, como aromatizantes (sementes); na produção de pães; na produção de vinhos, na indústria cosmética (GUSAKOV et al., 2007; KUMAR et al., 2008; SOCCOL et al., 2010; SANTANA, 2012); bem como na medicina tradicional, como fonte de compostos bioativos (DHAOUADI et al., 2012). Na indústria farmacêutica, o uso da palma forrageira ainda é limitado principalmente quando se considera as potencialidades de aplicações tecnológicas dos vegetais para a extração de polímeros naturais, como a celulose (PRETTI et al., 2014; ENNOURI et al., 2014).

A celulose é um dos polímeros renováveis de maior abundância na natureza e componente de interesse prioritário entre os derivados da biomassa (YU; DEAN; LI, 2006; XIAO et al., 2014). Consiste em um homopolissacarídeo de cadeia linear, formado por unidades repetidas de celobiose (duas moléculas de glicose), unidas por ligações glicosídicas do tipo β -(1-4) (LAVOINE et al., 2012). Possui fórmula molecular $(C_6H_{10}O_5)_n$ e apresenta-se comercialmente como um pó branco, fibroso, não tóxico, biodegradável, insolúvel em água e relativamente higroscópico a 20 °C (LI; RENNECKAR, 2009; LI et al., 2014; MOHAMAD HAAFIZ et al., 2013).

Para uso na indústria, a polpa da madeira de alto grau de pureza tem sido a principal fonte de obtenção deste polímero (UMA MAHESWARI et al., 2012). No entanto, fontes alternativas relacionadas ao reaproveitamento de resíduos agroindustriais, oriundos da biomassa, bem como provenientes de síntese bacteriana ou do tunicado (animais marinhos) têm sido reportados na literatura (CRUZ et al., 2011).

Como fontes vegetais, geralmente são utilizadas culturas de rápido crescimento ou que gerem resíduos fibrosos na agroindústria, como coqueiro, algodão, soja, sisal, cana-de-açúcar, milho, arroz, feijão e caroços de manga (KAMEL et al., 2008; VIEIRA et al., 2007; LIMA et al., 2013; LI et al., 2014; FLAUZINO NETO et al., 2013). Nessas, a celulose pode ser obtida a partir de diferentes partes, como: folhas, frutos, hastes e estruturas rígidas como caule e ninho.

A fonte utilizada bem como o processo de extração, isolamento e purificação são parâmetros que definem as características da celulose obtida e, conseqüentemente, suas aplicações (TEJADO et al., 2007; ZIMMERMANN et al., 2010). Adicionalmente, a reatividade química dos grupamentos hidroxilas (-OH) presentes na sua estrutura apresenta-a como potencial precursor para síntese de derivados celulósicos, com diferentes propriedades físicas e químicas, como a celulose microcristalina (CMC) e o acetato de celulose (ABDUL KHALIL et al., 2014).

Devido à importância regional, disponibilidade da palma forrageira, necessidade de valorização desta cultura e o elevado interesse comercial na celulose e derivados celulósicos, este trabalho teve como objetivo extrair, identificar e caracterizar a celulose a partir da palma forrageira, apresentando esta espécie vegetal do semiárido como fonte alternativa para obtenção de importantes excipientes farmacêuticos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

Álcool etílico absoluto (99,3%) P.A, obtido da F. Maia Ind. e Comércio Ltda (Brazil); ácido nítrico 65% P.A. adquirido da Neon comercial Ltda (Brazil); hidróxido de sódio e hidróxido de potássio adquiridos da Vetec Chemical (Brazil) e ácido acético e clorito de sódio obtidos da Sigma Chemical Co. (USA).

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 observar 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 (LDCPF).

2.2 Processamento tecnológico para extração I: eliminação dos compostos químicos solúveis

Para a eliminação dos compostos químicos solúveis, utilizou-se o método etanol/ácido nítrico modificado, proposto por Rodrigues-Filho et al., (2000) que 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 grau com auxílio de um pistilo.

2.3 Processamento tecnológico para extração II: obtenção da holocelulose

A holocelulose é o produto resultante da extração da lignina, 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 descrita pela equação abaixo:

Para obtenção da holocelulose 5,0 g da palma forrageira bruta livre de extrativos foram pesadas em um béquer no qual se adicionou 100 mL de água destilada. Manteve-se o béquer em banho-maria a 75 °C e, em seguida, adicionou-se 0,5 mL de ácido acético e 0,75 g

de clorito de sódio (durante este procedimento o béquer ficou fechado com vidro de relógio para evitar a saída de vapores produzidos pela reação).

Este mesmo 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 no béquer. 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..

2.4 Extração 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.

2.5 Identificação e caracterização da celulose

2.5.1 Análise morfológica por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As amostras foram analisadas quanto a morfologia em microscópio eletrônico de varredura, corrente de 40 Ma (Quanta 200F, FEI, Alemanha), sendo preparadas previamente, dispondo-as de maneira uniforme em uma fina camada sobre fita de carbono e metalizando-as em ouro no FE-SEM analysis (SCD500, LEICA EM, Wetzlar, Alemanha) com tempo de metalização 80s e espessura média 10 nm.

2.5.2 Técnicas termoanalíticas: termogravimetria (TG)

As curvas de TG da 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 $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até $600\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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.

2.5.3 Técnicas termoanalíticas: 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 $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; razão de aquecimento $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ até $400\text{ }^{\circ}\text{C}$. As amostras, em torno de 2 mg, foram colocadas em células de alumínio hermeticamente fechadas, calibradas com padrões de índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6 \pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$) e zinco ($T_{\text{fusão}} = 419,5 \pm 0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$) 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.

2.5.4 Difração de Raios-X

Os difratogramas foram obtidos utilizando-se o difratômetro de raio X (D8 Advance, Bruker, Alemanha). As condições das análises foram: temperatura ambiente ($27\text{ }^{\circ}\text{C}$), radiação Ka do cobre ($1,5418\text{ \AA}$), tensão de 40 kV e corrente 30 mA, intervalo de 5 a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ e velocidade de $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{s}^{-1}$.

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

Os interferogramas foram obtidos utilizando o espectrômetro de infravermelho com transformada de fourier (Vertex-70, Bruker, Alemanha). As amostras foram processadas em pastilha de KBr, com 64 interferogramas, na região de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$, razão 4 cm^{-1} .

2.5.6 Espectroscopia de RNM

Os espectrômetros de ^{13}C RNM e ^1H RNM foram obtidos em espectrômetro de ressonância magnética nuclear (Avance 500, Bruker, Bremen, Alemanha), frequência de 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C , utilizando CDCl_3 , 30 pulsos ($12,5\text{ ms}$ para ^1H e $7,0\text{ ms}$ para ^{13}C). Espectros ^1H RMN foram obtidos com 1.024 varreduras, atraso de relaxamento de 2,0 s, data points 16K, largura espectral $8278,1\text{ Hz}$ e resolução digital de $0,30\text{ Hz}$. Os

espectros ^{13}C RMN foram obtidos com 386.440 varreduras, 23980,8 Hz de largura espectral e resolução digital do 1 Hz.

2.6 Rendimento do processo de extração

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 a celulose purificada, conforme expresso na Equação 2:

$$\text{Eq. 2}$$

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

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processamento tecnológico da droga vegetal à celulose foi acompanhado visualmente por modificações na textura e cor dos produtos obtidos em cada etapa (Figura 1), bem como comprovado a partir das análises de RMN, FTIR, DRX e MEV-EDS.

Figura 1. Processamento tecnológico da droga vegetal à celulose.



Fotografias: **a-** droga vegetal, **b-** droga vegetal livre de extrativos, **c-** holocelulose e **d-** celulose.

Nas fotografias acima é possível observar o processo de branqueamento e purificação. De “a” para “b”, retira-se as 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”, eliminam-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).

3.1 Processo de extração

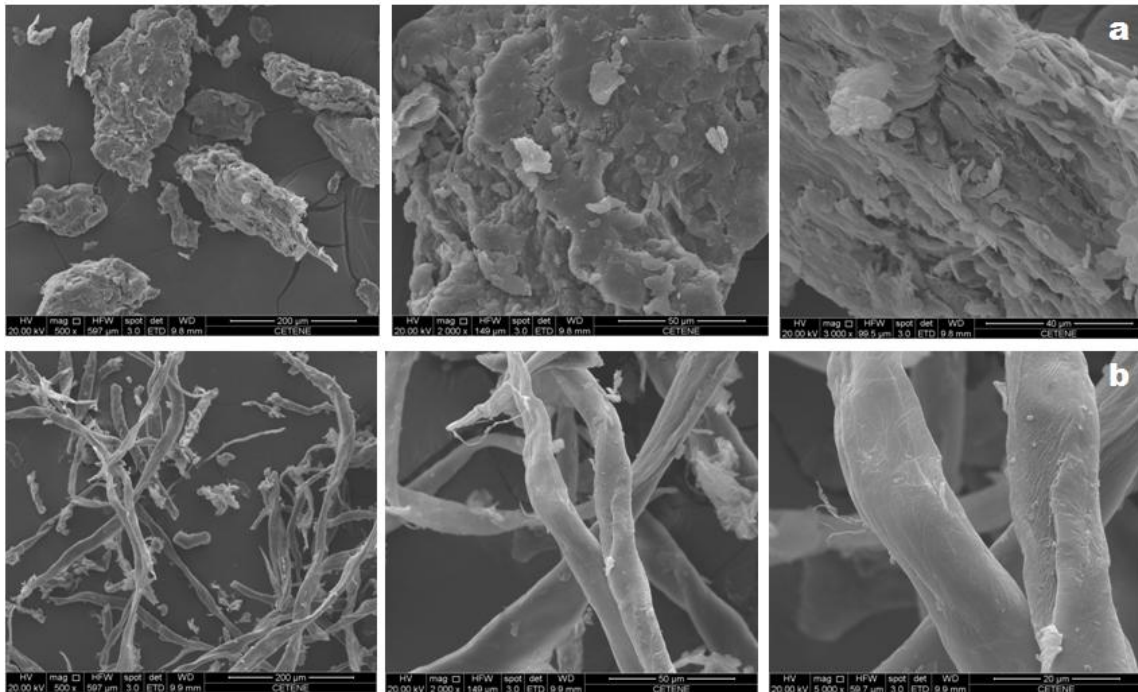
O rendimento do processo de extração da celulose, a partir da droga vegetal, foi de $8,4 \pm 0,5$ % valor inferior ao teor de celulose estimado para a espécie (cerca de 21%) e aos percentuais obtidos para resíduos agrícolas que, de acordo com Tamanini e Haully (2004), possuem em média 20 a 60% de celulose. 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

As fotomicrografias obtidas por MEV para o produto em processo (holocelulose) e para a celulose, obtidas da palma forrageira, são apresentadas na Figura 2 (a e b, respectivamente). Em ambas as estruturas ficam evidentes as superfícies fibrosas, características de materiais lignocelulósicos. A holocelulose pode ser vista como uma mistura de partículas agregadas, de formas irregulares, com aspecto fibroso e rugosidades aparentes. Paralelamente, a celulose é mostrada como estruturas individualizadas, com morfologia alongada em forma de bastonetes, interligadas, formando arranjos organizados em rede e com rugosidades suaves ao longo da fibra, característica que são melhor visualizadas no aumento de 5000X.

A ocorrência de fibras mais definidas e individualizadas na celulose da palma forrageira, pode ser atribuída as modificações químicas e estruturais promovidas na holocelulose, apresentadas pelo FTIR e DRX. Segundo Nep e Conway (2010) estas modificações na forma e estrutura ou na topografia da superfície, podem ser afetados pelo método de extração e purificação do produto final.

Figura 2. Micrografias da holocelulose (a) e da celulose (b)



Ampliação 500X, 2000X e 5000X, respectivamente.

3.3 Técnicas analíticas

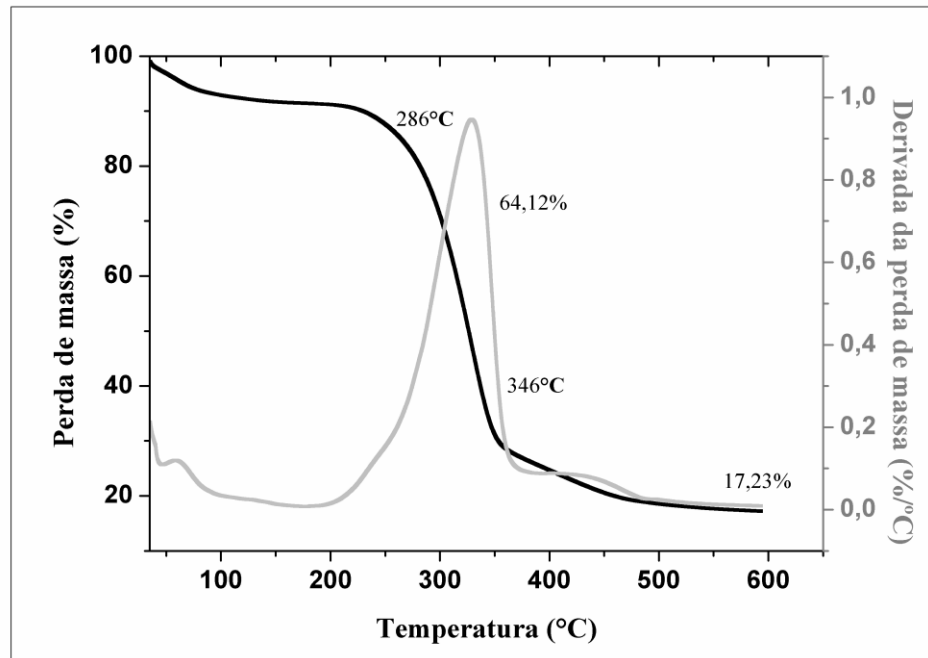
3.3.1 Termogravimetria

As curvas termogravimétricas e suas derivadas (TGA-DTG) da celulose (Figura 3) exibem a decomposição deste material em três etapas ou eventos principais: o primeiro evento (80-100°C) é atribuído a perda de água e volatilização de componentes de baixo peso molecular (solventes residuais). O segundo e terceiro eventos, são atribuídos à decomposição das cadeias poliméricas da celulose e expressam, respectivamente, duas perdas de massa: (285-345°C) com 64,12% de perda e (418-452°C) com perda de massa 7,4%, gerando um resíduo de 17,2%.

Percebe-se que a maior perda de massa, associada à principal etapa de decomposição do material celulósico, teve seu ápice em torno de 340°C, temperatura próxima à encontrada por Jonoobi et al., (2011) para fibras purificadas de celulose e por Brum et al., (2012) para a celulose obtida da palha do feijão. De uma maneira geral, polissacarídeos se decompõem em temperaturas superiores a 200°C e materiais lignocelulósicos apresentam etapas de decomposição que se iniciam em temperaturas na faixa 200-260°C, atribuídas à despolimerização térmica da hemicelulose ou pectina (processos praticamente não observados

na celulose purificada), mas podem alcançar temperaturas maiores nos processos de decomposição das cadeias celulósicas (JONOOBI et al., 2011; SILVA et al., 2009).

Figura 3. Curva TGA-DTG da celulose



Fonte: Dados da pesquisa

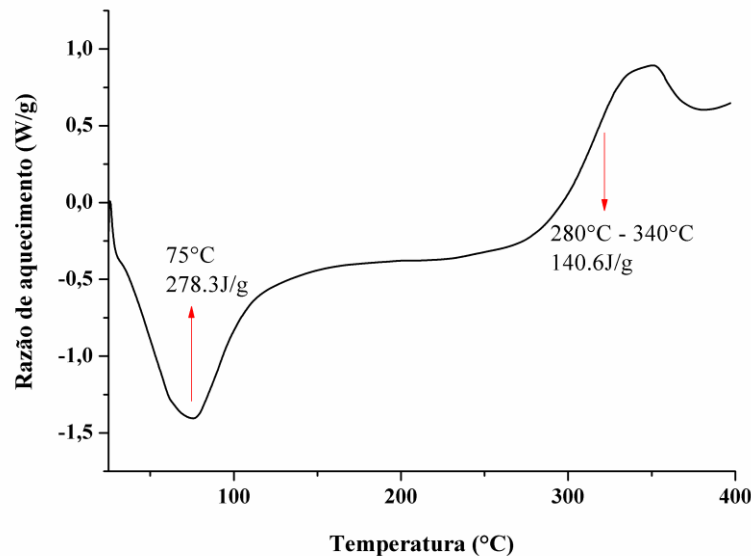
3.3.2 Calorimetria exploratória diferencial

A Figura 4 apresenta o termograma (DSC) da celulose com dois eventos principais, corroborando com os dados apresentados pelas curvas TG/DTG. Inicialmente, têm-se uma endoterma com pico próximo a 75°C que pode estar relacionada a umidade residual, ou ainda a interações das hidroxilas não substituídas das cadeias celulósicas sejam a nível intermolecular ou intramolecular (VIEIRA et al., 2007).

O segundo evento apresentado na faixa de 280 - 340°C com valor energético de 140,6 J/g, corrobora a maior perda de massa mostrada no gráfico da TGA-DTG e pode estar relacionado com a degradação de polissacarídeos (CERQUEIRA et al., 2010). Em temperaturas superiores a 300°C as curvas DSC apresentam fluxo de calor que pode ser atribuída ao processo de decomposição ou despolimerização da celulose, com a formação de 1,6- anidroglicose ou ainda de transglicosilação intramolecular com formação de levoglucanas (RODRIGUES-FILHO, et al., 2000).

Não se observa nenhum evento característico de transição vítrea (T_g). De acordo com Almeida (2009) este evento pode não ser observado nas análises de polímeros como a celulose nos quais a decomposição acontece antes da temperatura de transição vítrea, ou paralelo a este, mascarando-o.

Figura 4 . Termograma de DSC da celulose



Fonte: Dados da pesquisa

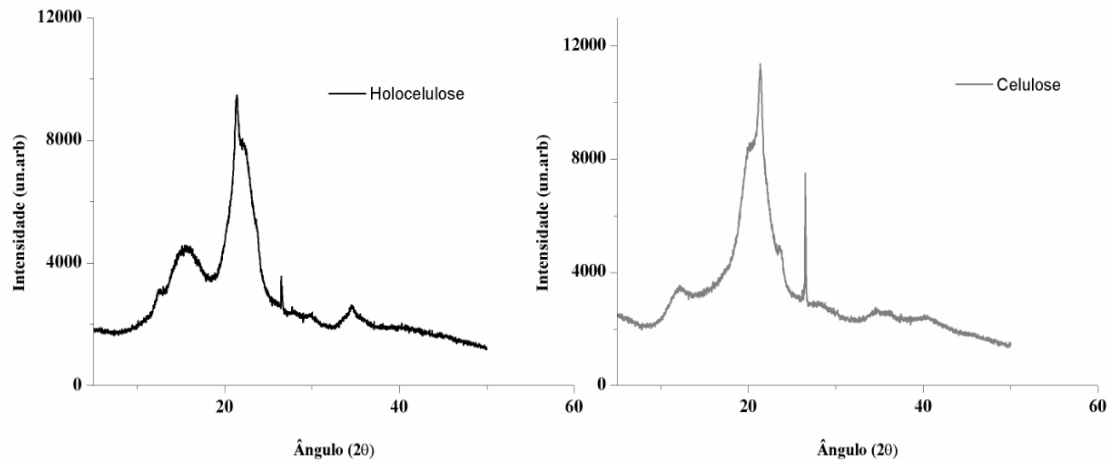
3.4 Difração de Raios-X

A Figura 5 apresenta os difratogramas de Raios-X para a holocelulose e celulose, com padrões de difração que caracterizam as modificações estruturais da holocelulose à celulose. Observam-se picos largos e pouco definidos em $2\theta = 12.1^\circ$ para a celulose e em $2\theta = 15.6^\circ$, para a holocelulose, que são característicos de regiões amorfas, melhor definidas quando ocorre a remoção das hemiceluloses e picos intensos e estreitos, principalmente na celulose, em $2\theta = 26.5^\circ$, relacionados a regiões cristalinas. Adicionalmente, os difratogramas mostram que em $2\theta = 22^\circ$ (holocelulose) e 21.4° (celulose) existe um pico de elevada intensidade, não perfeitamente definido, que caracteriza regiões semicristalinas.

Perfis de difração semelhantes foram observados por Azebuique et al., (2012), atribuíram os difratogramas com picos largos próximo a $2\theta = 15^\circ$ a regiões amorfas, e picos de maior intensidade, que apareceram em torno de $2\theta = 22^\circ$ a presença de regiões cristalinas na estrutura do polímero. Segundo Meireles et al., (2010), estes picos na região de 22°

correspondem ao empacotamento das cadeias poliméricas por ação das forças de van der Waals e estarão presentes em todos os materiais poliméricos.

Figura 5. Difratomogramas de Raios-X para holocelulose e celulose



3.5 Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

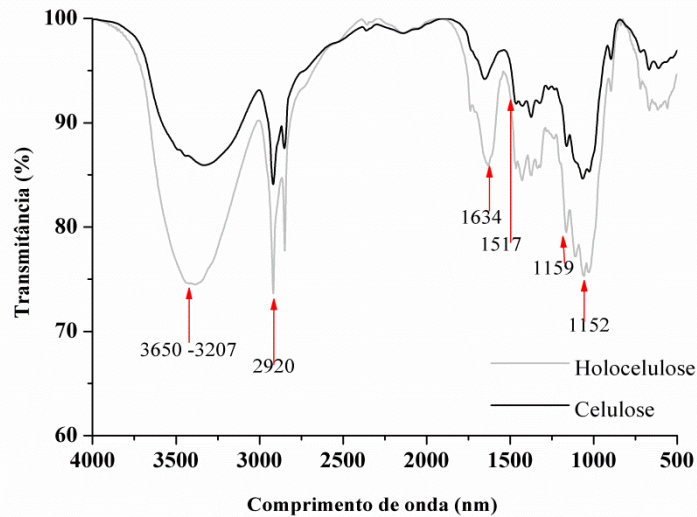
A partir dos interferogramas da holocelulose e da celulose (Figura 6) é possível observar picos de elevada transmitância em comprimentos de onda característicos de materiais lignocelulósicos, bem como identificar modificações ocorridas com a purificação da celulose.

A ausência ou a intensidade muito reduzida, principalmente na celulose, das bandas de absorção atribuídas a presença de C=O de aldeídos ou acetil-éster (na região de 1736 cm^{-1}), nas frequências de estiramentos associados a ligações C-C de carbonos aromáticos do esqueleto fenilpropano das ligninas (próximas a 1515 cm^{-1}) e relacionadas ao estiramento C-O de anéis guaiacílicos (em torno de 810 cm^{-1}) caracterizam a remoção da maior parte das ligninas e o processo de purificação da celulose com saída das hemiceluloses (TEJADO et al., 2007; MAHESWARI et al., 2012; CRUZ et al., 2011).

As bandas de absorção largas e intensas que aparecem na faixa $3200\text{-}3650\text{ cm}^{-1}$ são atribuídos a alongamentos O-H de grupos polares presentes no polímero (PAVIA, 2012; SUN et al., 2014). Bandas intensas e estreitas, observadas próximo a 2920 cm^{-1} correspondem a estiramentos C-H de grupos CH_2 e CH_3 . Na região de 1634 cm^{-1} , geralmente se tem a saída de água adsorvida em polissacarídeos, conforme observado por Oliveira et al., (2010). As bandas longas e relativamente largas que aparecem na faixa $1159\text{-}1050$ são atribuídos a grupos C-O-

C que terão intensidade um pouco reduzidas à medida que se removem as hemiceluloses (SUN et al., 2004; MAHESWARI et al., 2012).

Figura 6. Interferogramas na região do infravermelho para holocelulose e celulose



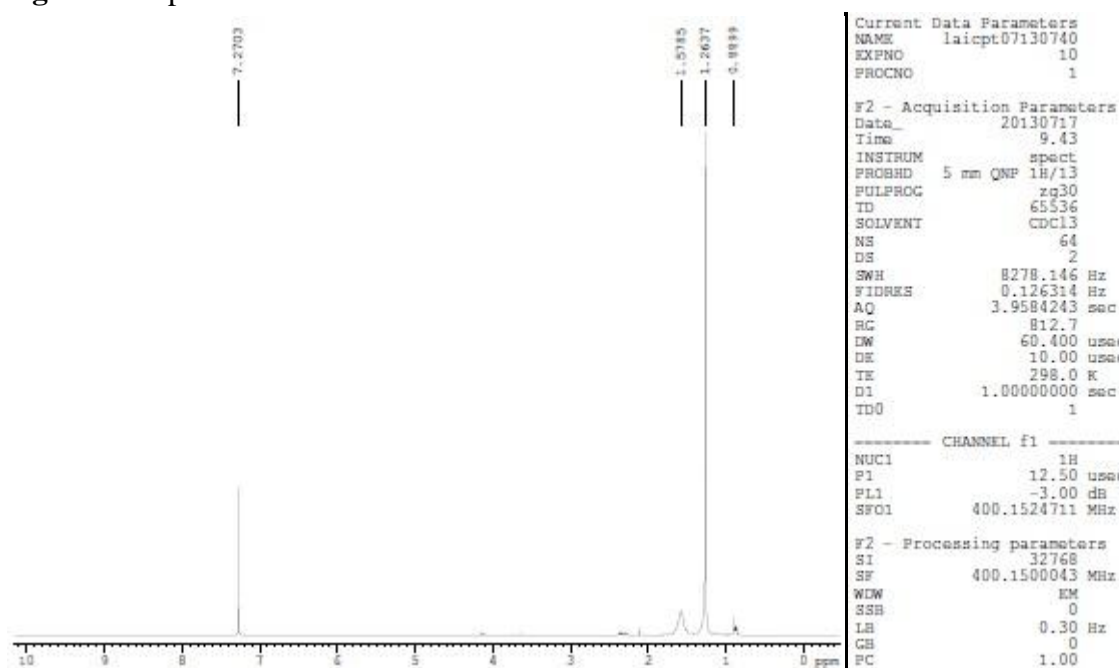
Fonte: dados da pesquisa

Estas mudanças relativas à remoção de hemiceluloses e lignina podem ser observadas pelo deslocamento no interferograma da celulose em relação ao produto intermediário da extração (holocelulose), com picos de transmitância de menor intensidade para a celulose.

3.6 Espectroscopia de RMN

Os resultados apresentados no FTIR e DRX podem ser corroborados pela análise dos espectros de ressonância magnética nuclear ^{13}C RMN e ^1H RMN, que apresentam picos importantes para caracterização e identificação da celulose.

Os sinais de ressonância ^1H para a celulose obtida da palma forrageira (Figura 7) evidenciam o pico do solvente em 7,26 e absorções características de hidrogênios de glicosídeos como multipletos entre δ 2,1 e δ 2,5 e sinais em δ 4,1 e δ 4,2, correspondentes a hidrogênios anoméricos. Dois sinais adicionais são mostrados em δ 1,28 e δ 0,90, referentes a hidrogênios metílicos (SILVA et al, 2005). A distribuição destes prótons informa as possíveis regiões de acessibilidade da celulose para grupamentos substituintes.

Figura 7. Espectros de RNM- ^1H da celulose

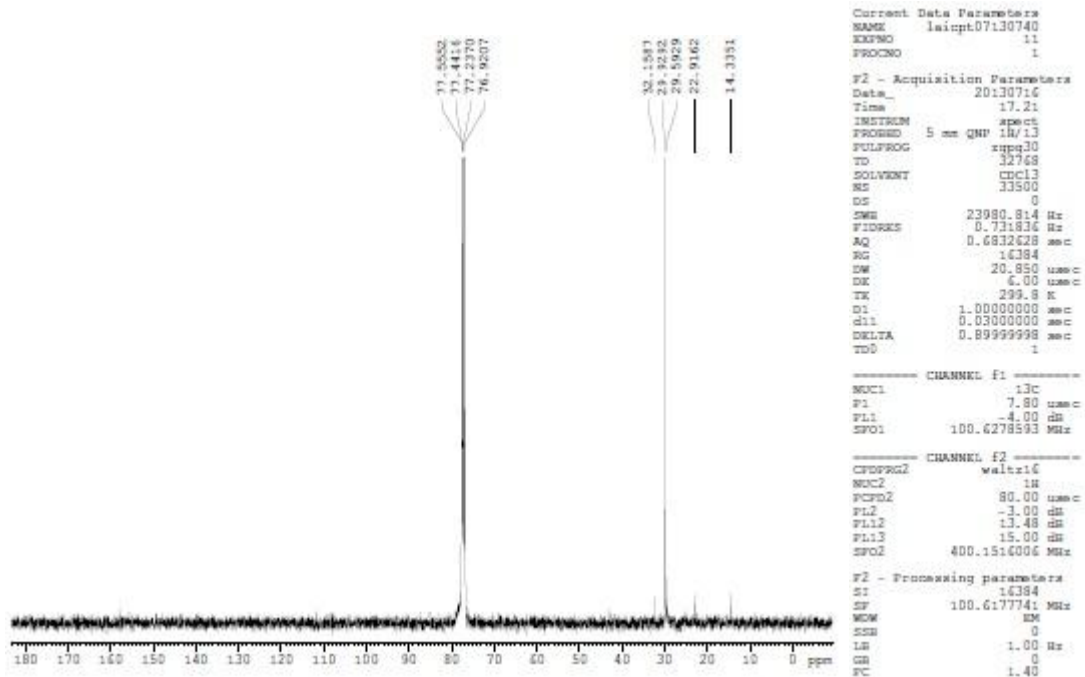
RNM ^1H (500MHz, CDCl_3)

O espectro de ^{13}C para a celulose obtida da palma forrageira (Figura 8) e sua ampliação (Figura 9), apresentam sinal em δ 76,92 referente aos carbonos C_2 , C_3 e C_5 da celulose, que correspondem a carbonos secundários ligados a $-\text{CH}$ e $-\text{OH}$ (SILVA FILHO et al., 2013; KONO et al., 2002), sinal este que está sobreposto com os picos do solvente (CDCl_3) conforme observado por Cerqueira et al., (2010).

Os sinais observados entre δ 32,15 e δ 14,33 ppm são atribuídos a carbonos metil e alquil e podem corresponder a estruturas remanescentes de hemiceluloses (UMA MAHESWARI, et al., 2010). Uma observação importante é que os deslocamentos químicos com picos entre δ 110-167 ppm, correspondentes a regiões aromáticas de ligninas, bem como picos em δ 56 ppm, δ 84 ppm, δ 171 ppm e δ 192 ppm característicos de hemiceluloses, não apareceram neste espectro de RNM ^{13}C , confirmando a remoção de lignina e hemicelulose pelos tratamentos químicos de purificação da celulose.

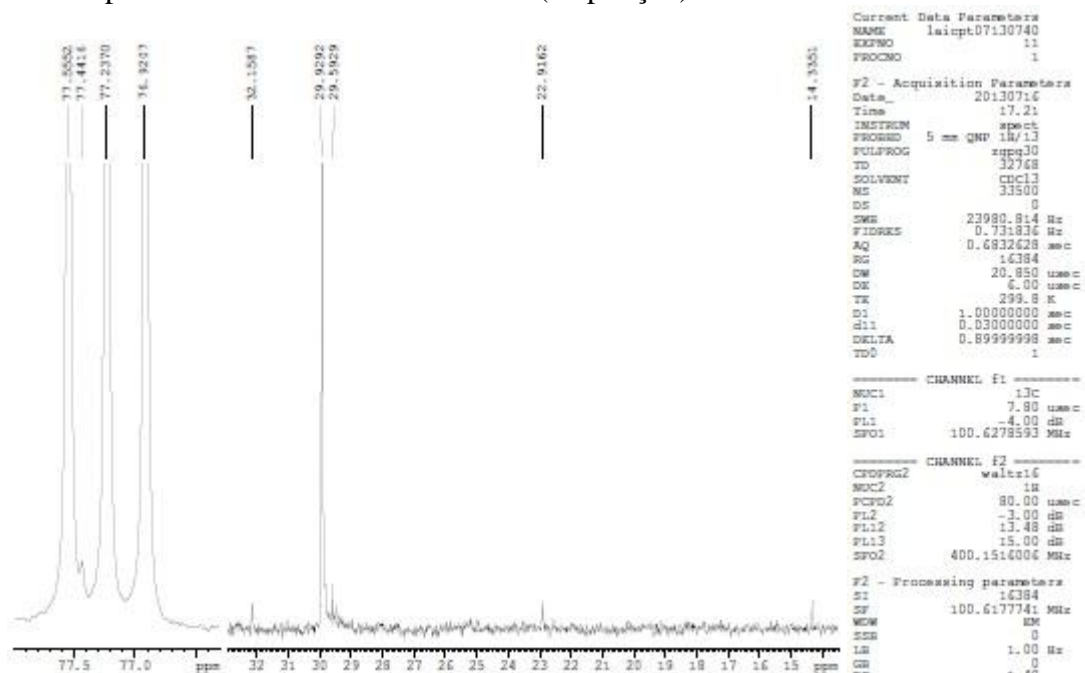
A cristalinidade do polímero pode ser confirmada pela ausência de sinais de RNM ^{13}C próximos a 85,7 ppm.

Figura 8 RNM¹³C da celulose



Fonte: Dados da pesquisa. RNM ¹³C(125MHz, CDCl₃).

Figura 9. Espectros de RNM- ¹³C da celulose (ampliação)



Fonte: Dados da pesquisa. RNM ¹³C(125MHz, CDCl₃). Ampliação região 14-78ppm.

4. CONCLUSÕES

Os resultados apresentados mostraram que a palma forrageira pode ser utilizada como fonte de celulose e derivados acetilados, excipientes de uso difundido na indústria

farmacêutica. Estes dados subsidiarão estudos posteriores que se proponham a otimizar o processo de extração/purificação do polímero, visando obter melhor rendimento e maior interesse na utilização da palma forrageira como fonte de matéria prima.

Agradecimentos

Ao Instituto Nacional do Semiárido – INSA por fornecer a droga vegetal. À parceria PROCAD - Casadinho USP/UEPB pelas análises de RNM. Ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) por disponibilizar equipamentos, suporte técnico nas análises e financiamento para execução do projeto e a CAPES / CNPQ pelo apoio financeiro e incentivo (bolsa de Mestrado).

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.

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 Chemicals**, v. 3, n. 3, p. 106–115, 2012.

BRUM, S. S. et al. Síntese de acetato de celulose a partir da palha de feijão utilizando N - bromossuccinimida (NBS) como catalisador. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 22, n. 5, p. 447–452, 2012.

CERQUEIRA, D. A.; R. FILHO, G.; CARVALHO, R. A.; VALENTE, A. Caracterização de acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por ¹H-RMN. **Polímeros**, v. 20, n. 2, p. 85-91, 2010.

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.

DHAOUADI, K. et al. Polyphenolic extract of *Barbary-fig* (*Opuntia ficus-indica*) Syrup: RP–HPLC–ESI–MS analysis and determination of antioxidant, antimicrobial and cancer-cells cytotoxic potentials. **Food Analytical Methods**, v. 6, n. 1, p. 45–53, abr. 2012.

ENNOURI, M.; AMMAR, I.; KHEMAKHEM, B.; ATTIA, A. Chemical Composition and Antibacterial Activity of *Opuntia Ficus-Indica* F. Inermis (Cactus Pear) Flowers. **Journal of Medicinal Food**, v.1, n. 1, p. 1-7, 2014.

- 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.
- GUSAKOV, A. V. et al. Design of highly efficient cellulose mixtures for enzymatic hydrolysis of cellulose. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 97, n. 5, p. 1028–1038, 2007.
- HIMMEL, M. E. et al., Biomass recalcitrance: engineering plants and enzymes for biofuels production. **Science**, v. 315, p. 804–807, 2007.
- JONOBI, M. et al. Characteristics of cellulose nanofibers isolated from rubberwood and empty fruit bunches of oil palm using chemo-mechanical process. **Cellulose**, v. 18, n. 4, p. 1085–1095, 20 abr. 2011.
- 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.
- KONO, H. et al. CP/MAS (13)C NMR study of cellulose and cellulose derivatives. 1. Complete assignment of the CP/MAS (13)C NMR spectrum of the native cellulose. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 25, p. 7506–11, 26 jun. 2002.
- KUMAR, R.; SINGH, S.; SINGH, O. V. Bioconversion of lignocellulosic biomass: biochemical and molecular perspectives. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 35, n. 5, p. 377–391, 2008.
- 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.
- LI, M.; LI-JUN WANG; LI, D.; YAN-LING CHENG, ADHIKARI, B. Preparation and characterization of cellulose nanofibers from de-pectinated sugar beet pulp. **Carbohydrate Polymers**, v. 102, p. 136–143, 2014.
- LI, Q.; RENNECKAR, S. Molecularly thin nanoparticles from cellulose: isolation of sub-microfibrillar structures. **Cellulose**, v. 16, p. 1025–1032, 2009.
- LIMA, C. S. S. et al. Characterization of acid hydrolysis of sisal. **Applied Energy**, v. 102, p. 254–259, 2013.
- 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, mai, 2010.
- MOHAMAD HAAFIZ, M. K. et al. Isolation and characterization of microcrystalline cellulose from oil palm biomass residue. **Carbohydrate polymers**, v. 93, n. 2, p. 628–34, abr. 2013.
- NEP, E. I.; CONWAY, B. R. Characterization of *Grewia gum*, a potential pharmaceutical excipient. **Journal of Excipients and Food Chemicals**, v. 1, n. 1, p. 30–40, 2010.

NUNES, C. dos S. Usos e aplicações da palma forrageira como uma grande fonte de economia para o semiárido nordestino. **Revista Verde**, v. 6, n. 1, p. 58 - 66, jan-mar., 2011.

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, p. 113–119, 2011.

OLIVEIRA, E. E. et al. Xylan from corn cobs, a promising polymer for drug delivery: production and characterization. **Bioresource technology**, v. 101, n. 14, p. 5402–6, jul. 2010.

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

PEREIRAZ, 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, out-dez., 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, jul-set., 2013.

PRETTI, A. L.; BAZZU, B. G.; SERRA, B. P. A.; NIEDDU, G. A novel method for the determination of ascorbic acid and antioxidant capacity in *Opuntia ficus indica* using in vivo microdialysis. **Food Chemistry**, v. 147, p. 131–137, 2014.

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

SANTANA, R. S. M. de; et al. Produção de amiloglucosidase utilizando como substrato a palma forrageira. **Revista Caatinga**, v. 25, n. 1, p. 188-193, jan - mar, Mossoro - RN, 2012.

SANTOS, D. C. dos; et al. **Manejo e utilização da palma forrageira (*Opuntia e Nopalea*) em Pernambuco**. 2006. IPA (Doc. 30), Recife-PE, 2006. 48 p.

SILVA, C. C. F. da; SANTOS, L. C. Palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* Mill) como alternativa na alimentação de ruminantes. **Revista Eletrônica de Veterinária**, v. 7, n. 10, p. 1-13, 2006.

SILVA, D. A; et al. Flavonóides glicosilados de *Herissantia tiubae* (K. Schum) Brizicky (Malvaceae) e testes farmacológicos preliminares do canferol 3,7-di-O-a-L-ramnopiranosídeo. **Revista Brasileira de farmacognosia**, João Pessoa ,v. 15, n. 1, 2005.

SILVA, D. A. et al. Synthesis and characterization of cashew gum/ acrylic acid nanoparticles. **Material Science and Engineering C.**, v. 29, p. 437-441, 2009.

SILVA FILHO, E. C. et al. Immobilization of ethylene sulfide in aminated cellulose for removal of the divalent cations. **Carbohydrate polymers**, v. 92, n. 2, p. 1203–10, 15 fev. 2013.

SOCCOL, C. R. et al. Bioethanol from lignocelluloses: Status and perspectives in Brazil. **Bioresource Technology**, v. 101, n. 13, p. 4820–4825, 2010.

SUN, X. F.; SUN, R. C.; SUN, J. X. Acetylation of sugarcane bagasse using NBS as a catalyst under mild reaction conditions for the production of oil sorption-active materials. **Bioresource technology**, v. 95, n. 3, p. 343–50, dez. 2004.

SUN, X.; LU, C.; LIU, Y.; ZHANG, W.; ZHANG, X. Melt-processed poly(vinyl alcohol) composites filled with microcrystalline cellulose from waste cotton fabrics. **Carbohydrate Polymers**, v. 101, p. 642–649, 2014.

TAMANINI, C.; HAULY, M. C. DE O. Agro-industrial residues in biotechnological production of xylitol. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 25, n. 4, p. 315–330, 2004.

TEJADO, A.; PENA, C.; LABIDI, J.; ECHEVERRIA, J. M.; MONDRAGON, I. Physico-chemical characterization of lignins from different sources for use in phenol–formaldehyde resin synthesis. **Bioresource Technology**, v. 98, p. 1655–1663, 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

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.

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.

XIAO, S.; LIU, B.; WANG, Y.; FANG, Z.; ZHANG, Z. Efficient conversion of cellulose into biofuel precursor 5-hydroxymethylfurfural in dimethyl sulfoxide–ionic liquid mixtures. **Bioresource Technology**, v. 151, p. 361–366, 2014.

YU, L.; DEAN, K.; LI, L. Polymer blends and composites from renewable resources. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. 6, p. 576–602, jun. 2006.

ZIMMERMANN, T.; BORDEANU, N.; STRUB, E. Properties of nanofibrillated cellulose from different raw materials and its reinforcement potential. **Carbohydrate Polymers**, v. 79, p. 1086–1093, 2010.

Capítulo 3

Acetato de celulose a partir da celulose da *Opuntia ficus-indica* L. Miller (palma forrageira): síntese e caracterização

J. P. T. Malheiro^a, E. E. dos Santos^b, I. M. de M. Medeiros^b, J. A. Santos Júnior^c, J. A. Silva^{a,d}, B. P. G. L. Damasceno^{a,d*}

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

^b Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande – PB, Brazil

^c INSA. Instituto Nacional do Semiárido, Campina Grande – PB, Brazil.

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

Resumo

Derivados celulósicos sintetizados por reações de esterificação podem apresentar diferentes propriedades físico-mecânicas definidas, entre outros fatores, pelas características da matéria-prima (celulose) e pelas modificações químicas realizadas nas cadeias poliméricas. Neste estudo buscou-se sintetizar e caracterizar o acetato de celulose utilizando a celulose extraída da *Opuntia ficus-indica* L. Miller como matéria-prima. O meio reacional para síntese foi composto por ácido acético, anidrido acético e ácido sulfúrico (catalisador) e as técnicas analíticas utilizadas na identificação e caracterização do acetato incluíram espectroscopias de ressonância magnética nuclear (RMN) e de infravermelho (FTIR), difração de raios-X (DRX), análises térmicas (TGA-DTG e DSC) e microscopia eletrônica de varredura com análise elementar (MEV-EDS), além da avaliação das propriedades reológicas relacionadas a fluxo e compactação. Os resultados obtidos caracterizaram o acetato de celulose como derivado predominantemente tri substituído (grau de substituição GS = 2,66), com morfologia granular, de resistência intermediária a fluidez e pouco coesivas. Portanto, a palma forrageira pode ser utilizada com êxito como fonte alternativa para síntese de acetatos de celulose.

Keywords: acetato de celulose; celulose; *Opuntia ficus-indica* L. Miller.

*E-mail autor: bolivarpqld@pq.cnpq.br

1. Introdução

O acetato de celulose, polímero muito utilizado para diferentes aplicações na indústria têxtil, de cigarros, cosmética e farmacêutica, é considerado um dos mais importantes derivados celulósicos (RADKE et al., 2013; CERQUEIRA et al., 2007). Na área farmacêutica, tem sido utilizado eficientemente como matéria-prima na produção de

membranas assimétricas utilizadas em hemodiálise, como filtros na osmose reversa ou na separação de misturas orgânicas, na produção de biofilmes e na produção de sistemas de liberação controlada de fármacos (MULLER et al., 2013; MEIRELES et al., 2010).

Este polímero é obtido pela esterificação de grupamentos hidroxilas reativos (-OH) da celulose, substituídas por grupos acetila ($\text{CH}_3\text{CO}-$), em um meio reacional que utiliza um solvente, geralmente ácido acético, um agente acetilante como anidrido acético e um catalisador, que pode ser ácido sulfúrico, ácido perclórico, N-bromosuccinamida, piridina, entre outros (ASHORI et al., 2014; FAN; LIU; LIU, 2010; SUN; SUN; SUN, 2004). A eficiência da reação, os custos e a escolha do catalisador pode ser definida em função das características apresentadas pela matéria-prima e desejáveis para o produto final.

Os grupos acetila que substituem as hidroxilas podem variar de 0 (celulose) a 3 (acetato de celulose tri-substituído ou triacetato de celulose). O triacetato pode ser posteriormente submetido a uma hidrólise parcial para se obter o grau de substituição desejado (CERQUEIRA et al., 2009; BRUM et al., 2012). Reúne características importantes como baixo custo, dureza, compatibilidade com outros materiais e dependendo de seu grau de substituição (GS), apresenta baixa toxicidade, boa estabilidade e biodegradabilidade (CRUZ et al., 2011; BISWAS et al., 2006; GUTIÉRREZ; PAOLI; FELISBERTI, 2014).

As principais fontes de celulose e derivados celulósicos para uso na indústria, são a polpa da madeira de elevada pureza e o algodão, porém fontes alternativas que aplicam processos biotecnológicos (a partir de bactérias, fungos e tunicado animal) ou ligadas ao reaproveitamento de resíduos vegetais fibrosos da agroindústria (como coqueiro, algodão, soja, sisal, cana-de-açúcar, milho, arroz, feijão e caroços de manga) tem sido avaliadas como promissoras (KAMEL et al., 2008; VIEIRA et al., 2007; LIMA et al., 2013; FAN et al., 2013; FLAUZINO NETO et al., 2013; AMIM et al., 2014). No entanto, algumas culturas vegetais regionais com potencial para aplicações tecnológicas ainda são pouco exploradas, como por exemplo asforrageiras e gramíneas de corte.

A palma forrageira, *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller, é uma cactácea cultivada em regiões áridas e semiáridas de todo o mundo, devido aos seus mecanismos adaptativos de sobrevivência mesmo em condições adversas de solo, temperatura, disponibilidade de água e de nutrientes (MARTINS, 2011). Estima-se que, atualmente, existam cerca de 500 mil hectares de palma forrageira no nordeste, estando boa parte deste montante concentrado nos estados de Pernambuco, Paraíba, Alagoas, Rio Grande do Norte e Bahia (OLIVEIRA, 2011).

Apesar do seu enorme potencial produtivo e suas utilidades que vão desde a alimentação animal e humana, função medicinal, até a elaboração e composição de cosméticos, a palma não tem suas potencialidades tecnológicas e ambientais plenamente avaliadas (SANTOS et al., 2006; DHAOUADI et al., 2012). Neste trabalho buscou-se produzir acetato de celulose a partir da celulose extraída da palma forrageira, caracterizá-lo química e estruturalmente e avaliar a utilização desta cactácea como nova fonte alternativa de derivados celulósicos.

2. Experimental

2.1. Materiais

Ácido acético, anidrido acético e ácido sulfúrico foram adquiridos da Vetec Chemical (Brasil). As amostras de celulose foram extraída da *Opuntia ficus-indica* (L. Miller) no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF) da Universidade Estadual da Paraíba.

2.2. Síntese do acetato de celulose

Para síntese do acetato de celulose, uma dispersão a 4% de celulose em ácido acético PA (50 mL) foi mantida sob agitação mecânica em uma cápsula de porcelana por 30 min a temperatura ambiente. Em seguida, 0,32 g de H₂SO₄ e 18 mL de ácido acético glacial foram adicionados à dispersão e agitado por mais 25 min.

Posteriormente, a mistura foi filtrada a vácuo e 64 mL de anidrido acético adicionado ao filtrado. Essa mistura foi então devolvida para a cápsula de porcelana junto com a celulose sob agitação contínua por mais 30 min. Em seguida, a amostra foi mantida por 14 h à temperatura ambiente em repouso.

Após as 14 horas, a mistura foi novamente filtrada a vácuo, adicionando-se água destilada ao filtrado para cessar a reação e precipitar o acetato de celulose. A mistura resultante foi filtrada, lavando-a com água destilada para remoção do ácido acético. Procedeu-se então a secagem do material em estufa por 3 h a 105°C.

2.3. Análise morfológica

A análise morfológica e de distribuição de tamanho das amostras foi realizada por microscopia eletrônica de varredura (Quanta 200F, FEI, Alemanha) equipado com sonda de

Energia Dispersiva de Raios-X (EDS) e corrente de 40 mA. As amostras foram previamente distribuídas de maneira uniforme em uma fina camada sobre uma fita de carbono e metalizadas em ouro no equipamento FE-SEM analysis (SCD500, LEICA EM, Wetzlar, Alemanha) com tempo de metalização 80 s e espessura média 10 nm.

2.4. Espectroscopia do Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

Os interferogramas para a celulose e para o acetato de celulose sintetizado na presença e ausência do catalisador (ácido sulfúrico) 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. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de ^{13}C RMN e ^1H RMN foram obtidos em espectrômetro de ressonância nuclear magnética (Avance 500, Bruker, Alemanha), frequência de 500 MHz para ^1H e 125 MHz para ^{13}C , utilizando CDCl_3 , 30 pulsos (12,5 ms para ^1H e 7,0 ms para ^{13}C). Espectros ^1H RMN foram obtidos com 1.024 varreduras, atraso de relaxamento de 2,0 s, data points 16K, largura espectral 8278,1 Hz e resolução digital de 0,30 Hz. Os espectros ^{13}C RMN foram obtidos com 386.440 varreduras, 23980,8 Hz de largura espectral e resolução digital do 1 Hz.

2.5.1. Determinação do grau de substituição

O grau de substituição (GS) do acetato de celulose da palma forrageira foi determinado a partir dos espectros de ^1H RMN (Avance 500, Bruker, Bremen, Alemanha). O cálculo é definido pela relação entre as áreas atribuídas aos hidrogênios dos grupos metílicos (A_{CH_3}) e aos hidrogênios dos anéis glicosídicos (A_{Glic}), segundo a Equação 1:

— —

2.6. Análise de 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 $K\alpha$ do cobre (1,5418 Å), tensão de 40 kV e corrente 30 mA.

2.7. Técnicas termoanalíticas: análise termogravimétrica (TGA) e derivada da análise termogravimétrica (DTG)

As curvas da TGA e DTG do acetato de celulose foram obtidas através de termobalanças (Q600, TA-Instruments, EUA.) sob fluxo de ar sintético de 20 mL/min e razão de aquecimento de 5 °C.min⁻¹, até 600 °C em cadinho de alumina e massa de amostra em torno de 4,0-4,5 mg.

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

2.8. Técnicas termoanalíticas: calorimetria exploratória diferencial (DSC)

A curva de DSC do acetato de celulose foi obtida através analisador térmico exploratório diferencial (DSC Q20, TA Instruments, E.U.A), em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min ; razão de aquecimento 10 °C/min, até 400 °C. As amostras, em torno de 2 mg, foram colocadas em células de alumínio hermeticamente fechadas, calibradas com padrões de índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6 \pm 0,2$ °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) nas mesmas condições das amostras.

2.9. Propriedades reológicas

2.9.1 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. As densidades bruta e de compactação obedecem as Equações descritas abaixo:

— — — — —

Onde:

m = massa da amostra (g)

db = densidade bruta (g/mL)

dc = densidade de compactação (g/mL)

2.9.2 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.

2.9.3 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:

2.9.4 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:

Onde:

C = Índice de compactabilidade;

V₁₀ = volume após 10 quedas;

V₅₀₀ = volume após 500 quedas.

2.9.5 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:

Onde: $\text{tg}\alpha$ = tangente do ângulo de repouso;
 h = altura do cone formado (cm);
 r = raio do cone (cm).

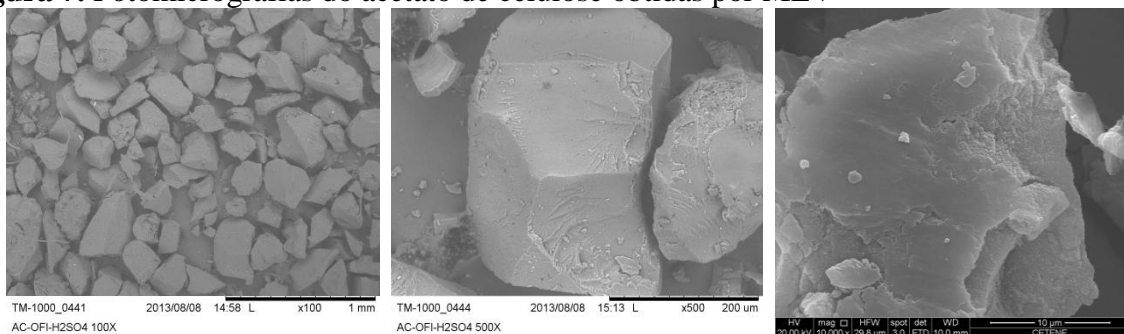
3. Resultados e discussão

As modificações químicas resultantes da reação de acetilação foram monitoradas por MEV- EDS, FTIR, DRX, RMN e análises térmicas (TGA-DTG e DSC). As características de fluidez e compactação foram categorizadas no item propriedades reológicas.

3.2. Morfologia e análise elementar

As imagens obtidas por MEV para o acetato de celulose são mostradas na Figura 1. As partículas apresentam forma e dimensão irregulares, com rugosidades suaves na superfície, observadas nos aumentos de 500X e 10000X. Percebe-se que o derivado acetilado perde a característica fibrosa apresentada para a celulose e assume aspecto granuloso, importante 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 7. Fotomicrografias do acetato de celulose obtidas por MEV



Fonte: Arquivo pessoal. Ampliações de 100X, 500X, e 10000X.

Na Tabela 1 são exibidos os percentuais de carbono e oxigênio fornecidos pelo MEV-EDS para a celulose e o acetato de celulose da palma forrageira. A partir desta análise elementar é possível verificar o ganho percentual de carbono da celulose com a acetilação, índice descrito pela Eq. 8:

Onde: %GC- ganho de carbono após acetilação; %C_{ac} – percentual de carbono do acetato de celulose; %C_c – percentual de carbono da celulose;

Observa-se um ganho de carbono significativo (%GC = 7,49%) e redução da percentagem em massa de oxigênio, confirmando a substituição de hidroxilas por acetil na obtenção do derivado acetilado, apresentado pelo FTIR e RMN. Estes percentuais foram superior ao referenciado na literatura para a acetilação com ácido sulfúrico ($\pm 5\%$) e próximo ao encontrado por Brum et al (2012) para acetilação com NBS (catalisador). Os valores relativamente elevados apresentados na composição elementar para C e O podem ser explicados pela não inclusão do hidrogênio no cálculo percentual.

Tabela 1. Análise elementar por Energia Dispersiva de Raio X (EDS).

	C		O	
	Wt %	At %	Wt %	At %
Celulose	70.41	76.02	29.59	23.98
Acetato de celulose	76.11	80.93	23.89	19.07

Wt % - peso percentual; At % - percentagem atômica

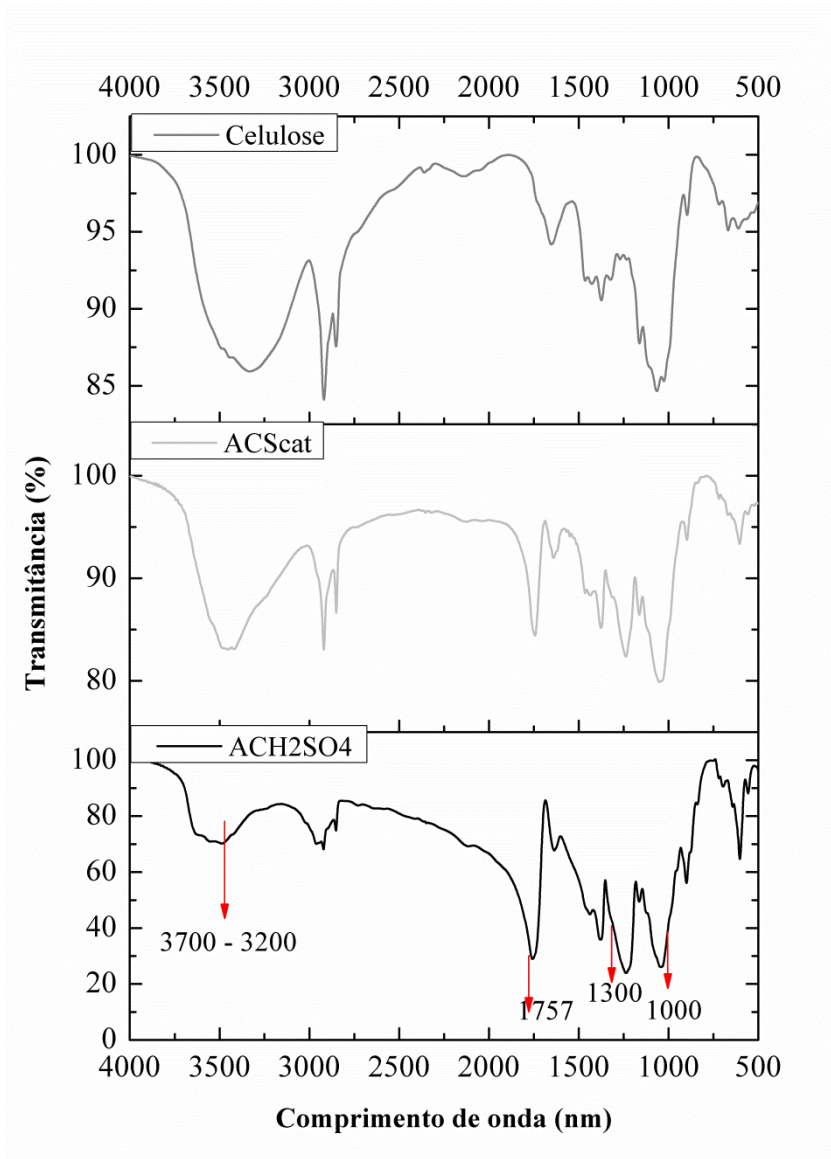
3.3. Espectroscopia FT-IR

Os interferogramas na região do infravermelho apresentados na Figura 2, caracterizam a reação de acetilação da celulose na ausência e na presença do catalisador, mostrando a relevância deste na modificação química. As bandas que aparecem em sequência, na região de frequência de estiramento 1300 cm^{-1} - 1000 cm^{-1} , podem ser atribuídas às vibrações fortes do estiramento da ligação C – O nas cadeias poliméricas (PAVIA, 2010). O pico intenso e de largura média mostrado no FT-IR próximo a 1757 cm^{-1} confirma o estiramento da ligação C = O de grupo éster nas cadeias, característica da formação de acetato de celulose (SHAIKH et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2010; BRUM et al., 2012).

O gráfico apresenta também um grupo de bandas intensas na região entre 3700 cm^{-1} e 3000 cm^{-1} que frequentemente é associado às hidroxilas remanescentes na estrutura do polímero. Meireles et al., (2010) encontraram perfis de FT-IR similares para acetatos de celulose obtidos a partir de papel jornal e de caroços de manga. Em relação à intensidade

destas bandas analisadas, percebe-se um deslocamento muito mais intenso para o gráfico correspondente a reação na presença do H_2SO_4 , o que mostra a eficiência e poder catalítico desta substância na acetilação.

Figura 2. Interferogramas do processo de acetilação da celulose



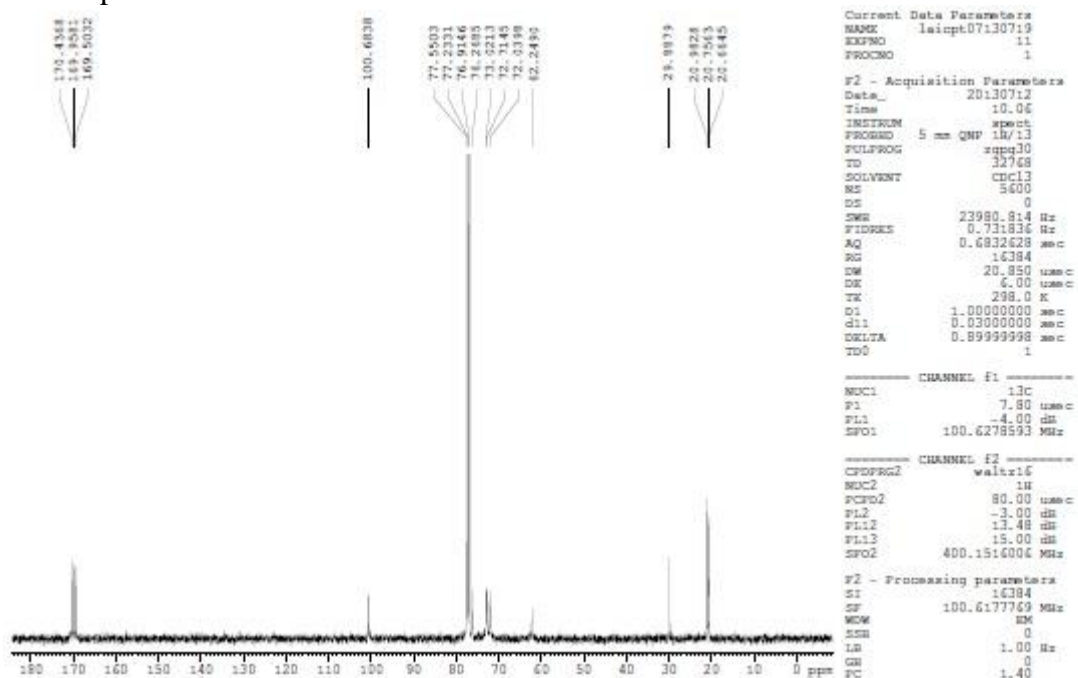
Fonte: Dados da pesquisa. $\text{AC}_{\text{H}_2\text{SO}_4}$ (acetato), ACScat (acetato por reação sem catalisador), C (celulose)

3.7. Espectroscopia de RMN

As modificações químicas características da síntese do acetato de celulose, observadas no FT-IR e DRX, podem ser corroboradas pela análise dos espectros de ressonância magnética nuclear ^{13}C RMN e ^1H RMN.

No espectro de ^{13}C RMN (Figura 3) são identificados sinais em δ 170,43 ppm, δ 169,95 ppm e δ 169,50 ppm, característicos de carbonos glicosídicos C2, C3 e C6 ligados a grupamentos acetil, um sinal em δ 100,68 ppm que pode ser atribuído ao carbono C1 de unidade glicosídica acetilada, e os sinais em δ 73,02 ppm, δ 72,7 ppm, e δ 72,03 ppm, que podem ser atribuído a carbonos secundários C5, C3 e C2, respectivamente (HERMAN et al., 1985). O sinal que aparece em δ 62,24 ppm é característico de C6 em unidades acetiladas de celobiose (unidade constitucional da celulose) e sinais na região de δ 20 ppm a 29 ppm que podem ser relacionados a presença de metilas dos grupamentos acetatos.

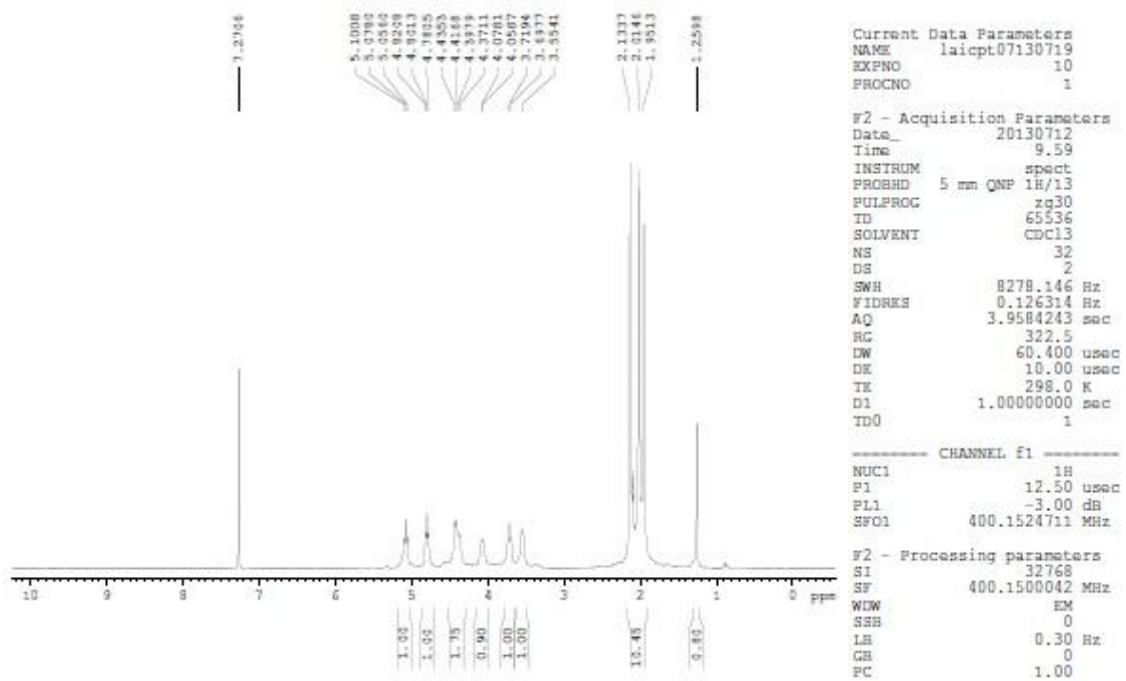
Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C do acetato de celulose



Fonte: Arquivo pessoal. RMN ^{13}C (125Hz, CDCl_3)

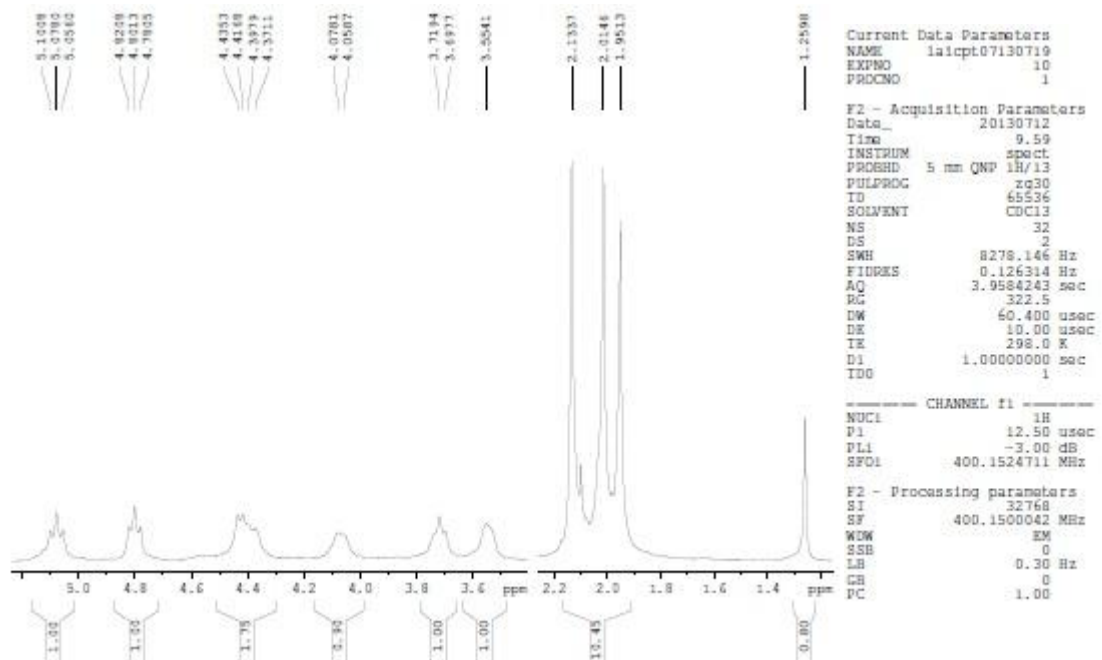
O espectro de ^1H RMN de acetato de celulose e sua ampliação (Figuras 4 e 5) mostra a presença de sinais entre δ 3,5 e 5,2 ppm característicos de átomos de hidrogênio ligados a carbonos dos grupos glicosídicos, que correspondem aos sete prótons da anidroglicose, unidade monomérica componente do dímero que forma a celobiose. Entre δ 1,95 ppm e δ 2,2 ppm surgem os picos relacionados com os átomos de hidrogênio metílicos nos grupos acetato (CERQUEIRA et al, 2010), deslocamentos químicos característicos de materiais acetilados (BISWAS, et al, 2006; CHENG, et al. 2010).

Figura 4. Espectros de ^1H RMN do acetato de celulose



Fonte: Arquivo pessoal. RMN ^1H (500Hz, CDCl_3)

Figura 5. Espectros de RMN- ^1H do acetato de celulose (ampliado)



Fonte: Arquivo pessoal. RMN ^1H . Região 0.6 – 5.3 ppm (ampliada).

A partir dos deslocamentos químicos correspondentes aos prótons acetil e prótons de anidroglicose foi possível calcular o grau de substituição do material acetilado, índice importantíssimo na definição das propriedades e características do polímero, particularmente quanto a cristalinidade e solubilidade em diferentes solventes.

3.8. Grau de substituição

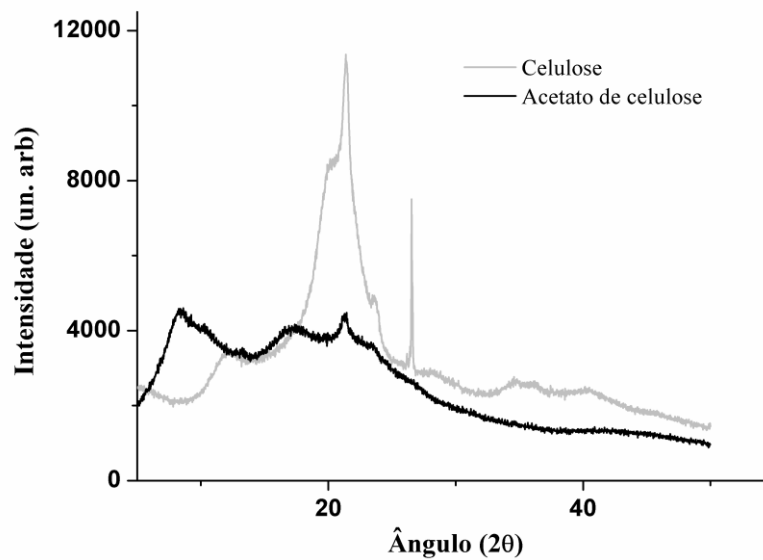
A partir do cálculo das áreas correspondentes a estes deslocamentos químicos dos prótons acetil em relação aos prótons de anidroglicose, confirmou-se que o acetato de celulose da palma forrageira apresentou-se predominantemente tri-substituído, com grau de substituição 3,66 valor superior ao apresentado em diferentes estudos na literatura (geralmente entre 2,8–3,0) (CERQUEIRA, et al., 2009; CERQUEIRA, et al., 2010; RIBEIRO, 2013).

3.4. Difratomia de Raio X

O difratograma do acetato de celulose é apresentado na Figura 6 e mostra uma redução significativa na cristalinidade do polímero, o que pode ser atribuído ao rearranjo estrutural da celulose a medida em que acontece a substituição das hidroxilas por grupamentos acetila na reação de acetilação. Segundo Fan et al., (2013) a modificação do pico próximo a $2\theta = 22,4^\circ$ para o derivado acetilado (no nosso estudo ele aparece mais amplo e menos intenso em relação a celulose) identifica a redução na cristalinidade do material, que pode ser atribuída a presença de grupos acetila porque a medida que estes são introduzidos, desorganizam as unidades repetidas de arranjos ordenados que difratam os raios X (regiões cristalinas da celulose).

Os principais picos e vales referentes a difração de material acetilado observados foram em $2\theta = 8^\circ$, atribuído a desordens da celulose quando acetilada, $2\theta = 10^\circ$ relativo a regiões amorfas de segmentos agregados de cadeias paralelas, um pico amplo entre $15-20^\circ$ que pode ser indicativo de região tri-substituída, a redução de intensidade em $2\theta = 22^\circ$ que é atribuído a rede cristalina típica da celulose e o desaparecimento de $2\theta = 26^\circ$ e $2\theta = 35^\circ$, que caracterizam o empacotamento das cadeias poliméricas devido a forças de van der Waals (FAN et al., 2013; MEIRELES et al., 2010). Percebe-se que a substituição deixou o composto mais amorfo, fato já esperado conforme discutido anteriormente.

Figura 6. Difratoograma de Raio X para o acetato de celulose e celulose

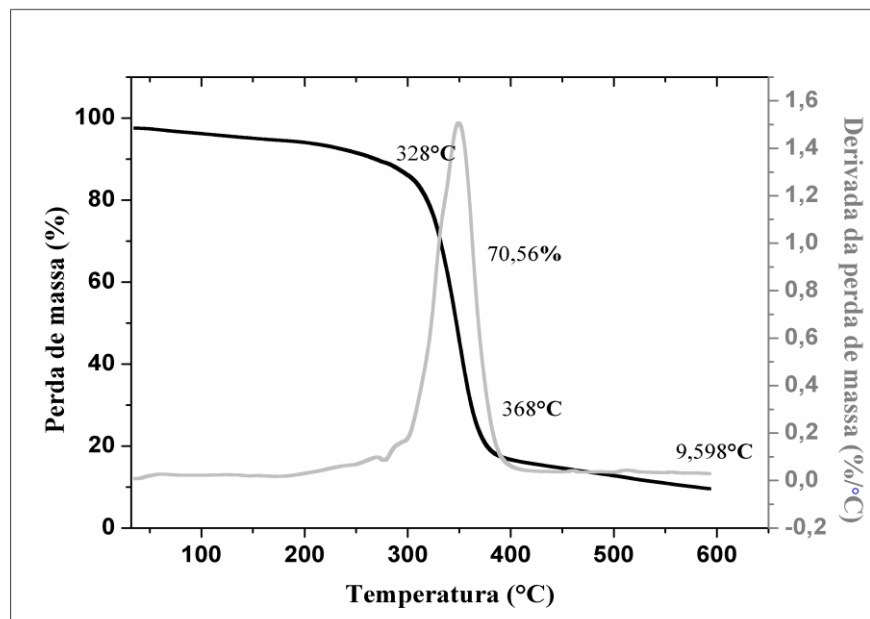


Fonte: Dados da pesquisa.

3.5. Análises térmicas: TGA-DTG

Baseando-se no termograma do acetato de celulose (TGA-DTG) – Figura 7 –, é possível inferir que a decomposição deste derivado, obtido a partir da celulose da palma forrageira, se dá em apenas uma etapa que compreende a faixa média de temperatura 270-370 °C, com 70,56 % de perda de massa e resíduo de 9,5%. O evento inicial esperado nos gráficos de TG-DTG próximo a 100 °C, atribuído à saída de água, é mostrado como uma queda mínima, devido à natureza hidrofóbica do material ou ainda devido à reduzida perda de massa em relação ao evento principal.

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) em termos de perda de massa, faixas de temperaturas de decomposição e quantidade de resíduo no final do processo.

Figura 7. Curvas TG e DTG do acetato de celulose

Fonte: Dados da pesquisa.

3.6. Análises térmicas: DSC

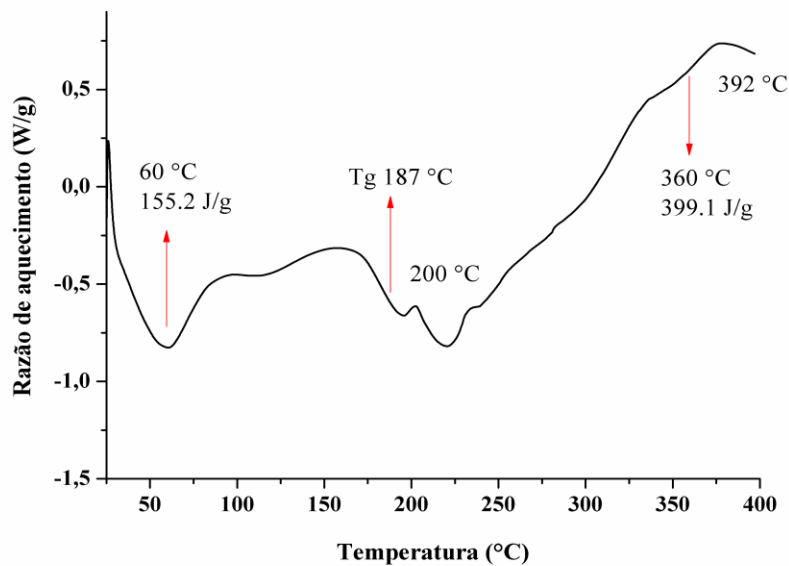
O termograma DSC do acetato de celulose (Figura 8) mostra alguns eventos importantes para sua caracterização. Inicialmente têm-se uma endoterma próximo a 60 °C, associada à saída de água adsorvida na estrutura, evento também observado por Rodrigues-Filho et al., (2011) na faixa 75-85 °C. A temperatura de transição vítrea (T_g), faixa de temperatura que caracteriza durante o aquecimento do polímero a mobilidade das cadeias da fase amorfa, é mostrada com temperatura média de 187 °C, valor intermediário ao apresentado na literatura para acetato de celulose de diferentes fontes (RODRIGUES FILHO et al., 2011; MEIRELES et al., 2010).

O evento apresentado no DSC que coincide com a principal perda de massa apresentada na TGA-DTG (Figura 7) ocorre em uma ampla faixa de temperatura (200–360 °C) e sugere-se estar relacionado ao processo de degradação gradual do polímero. De fato, não se evidencia nenhum pico endotérmico característico (intenso e agudo) relativo à fusão do derivado celulósico produzido neste trabalho, pois como mostrado pela análise de DRX (Figura 6), o acetato de celulose sintetizado a partir da palma forrageira tem características amorfas.

Ainda é possível observar na Figura 8 que em torno de 392 °C há uma exoterma pouco definida que pode corresponder à decomposição de estruturas internas pouco acessíveis das

cadeias poliméricas, ou devido a formação de algum rearranjo molecular nos grupos do acetato de celulose (RODRIGUES-FILHO et al, 2000).

Figura 8. Termograma DSC do acetato de celulose



Fonte: Dados da pesquisa.

3.1. Propriedades reológicas

O acetato de celulose foi avaliado quanto à facilidade e/ou resistência ao fluxo, escoamento, compactação e compressão como forma de identificar suas características tecnológicas para uso como excipiente farmacêutico. A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos nestas análises e nos permite classificá-lo como material pouco coesivo ($FH = 1,23$), com características favoráveis ao escoamento ($\text{ângulo de repouso} = 27^\circ$), com tendência intermediária a fluidez ($IC = 23,8$) e de difícil compactabilidade ($C = 50 \text{ mL}$).

Quanto a densidade, o acetato de celulose apresentou densidade média aparente de $0,30 \pm 0,03 \text{ g/mL}$ e densidade de compactação $0,45 \pm 0,04 \text{ g/mL}$. Azubuike et al., (2012) e Barros (2011) encontraram resultados próximos de densidade aparente e compactada para celulose microcristalina. Estes valores são definidos, por fatores responsáveis pela adesão entre as partículas, isto é, características de superfície, tamanho e forma das partículas constituintes (DAIUTO; CEREDA, 2006).

Tabela 2. 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 compactibilidade (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

É importante salientar que qualquer conclusão sobre as propriedades de fluxo e compressibilidade de materiais não deve ser feita analisando-se os parâmetros reológicos individualmente, pois não são propriedades intrínsecas do material e dependem da metodologia utilizada (LAMOLHA; SERRA, 2007).

4. Conclusão

O acetato de celulose foi sintetizado com êxito a partir da celulose extraída de uma nova fonte alternativa, a palma forrageira, cultura vegetal da região semiárida acessível e de baixo custo. Os resultados apresentados identificaram e caracterizaram o polímero e as modificações químicas da acetilação. O acetato de celulose obtido foi predominantemente tri-substituído (triacetato), com perfil amorfo e as partículas apresentaram-se granulares, pouco coesivas e com resistência intermediária a fluidez. Percebe-se, pois, que a síntese processada sob as condições experimentais aqui descritas forneceram características importantes ao acetato de celulose para diferentes aplicações na indústria farmacêutica.

Agradecimentos

Ao Instituto Nacional do Semiárido – INSA, pela doação da matéria prima e apoio técnico durante a coleta. Ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) por financiar a execução do projeto e disponibilizar equipamentos analíticos. Ao PROCAD - Casadinho USP/UEPB pelas análises de RMN, e a CAPES / CNPQ pelo apoio financeiro e incentivo.

Referências

- AMIM, M. C. I. M.; ABADI, A. G.; KATAS, H. Purification, characterization and comparative studies of spray-dried bacterial cellulose microparticles. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 180–189, 2014.
- ASHORI, A. et al. Solvent-free acetylation of cellulose nanofibers for improving compatibility and dispersion. **Carbohydrate Polymers**, v. 102, p. 369–375, fev. 2014.
- AZUBUIKE, C. P.; ODULAJA, O.; OKHAMAFE, A. O. Physicotechnical , spectroscopic and thermogravimetric properties of powdered cellulose and microcrystalline cellulose derived from groundnut shells . **J. Excipients and Food Chem.** 3, 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.
- BISWAS, A. et al. Process for obtaining cellulose acetate from agricultural by-products. **Carbohydrate Polymers**, v. 64, n. 1, p. 134–137, abr. 2006
- BRUM, S. S. et al. Síntese de acetato de celulose a partir da palha de feijão utilizando N - bromossuccinimida (NBS) como catalisador. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 22, n. 5, p. 447–452, 2012.
- CERQUEIRA, D. A.; ARTUR, J. M.; VALENTE, A.; R. FILHO, G.; BURROWS, H. D. Synthesis and properties of polyaniline–cellulose acetate blends: The use of sugarcane bagasse waste and the effect of the substitution degree. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, p. 402–408, 2009.
- CERQUEIRA, D. A.; FILHO, G. R.; MEIRELES, C. D. S. Optimization of sugarcane bagasse cellulose acetylation. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 3, p. 579–582, jun. 2007.
- CERQUEIRA, D. A.; R. FILHO, G.; CARVALHO, R. A.; VALENTE, A. Caracterização de acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por 1H-RMN. **Polímeros**, v. 20, n. 2, p. 85-91, 2010.
- CHENG, H. N. et al. Synthesis of cellulose acetate from cotton byproducts. **Carbohydrate Polymers**, v. 80, n. 2, p. 449–452, abr. 2010.
- 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.

DHAOUADI, K. et al. Polyphenolic extract of *Barbary-fig* (*Opuntia ficus-indica*) Syrup: RP–HPLC–ESI–MS analysis and determination of antioxidant, antimicrobial and cancer-cells cytotoxic potentials. **Food Analytical Methods**, v. 6, n. 1, p. 45–53, abr. 2012.

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. 71–6, 15 abr. 2013.

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.

GUTIÉRREZ, M. C.; PAOLI, M. de; FELISBERTI, M. I. Cellulose acetate and short curauá fibers biocomposites prepared by large scale processing □: Reinforcing and thermal insulating properties. **Industrial Crops & Products**, v. 52, p. 363–372, 2014.

HERMAN, F.M. et al., cellulose esters, organic (John Wiley & Sons). *In: Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, v. 2, p. 158-175, New York, 1985.

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.

LAMOLHA, M. A.; SERRA, H. C. R. Avaliação das propriedades de fluxo dos granulados e dissolução de comprimidos de hidroclorotiazida 50 mg obtidos por granulação úmida. v. 43, 2007.

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

LIU, D. et al. Diclofenac sodium-loaded solid lipid nanoparticles prepared by emulsion/solvent evaporation method. **Journal Nanoparticles Research**, v. 13, p. 2375–2386, 2011.

MARTINS, S. C. **Avaliação do potencial biológico de *Opuntia ficus-indica* (Figueira da Índia)**. 2011. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto - Portugal, 2011.

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, 5 maio 2010.

MÜLLER, A., Ni, Z. et al., The biopolymer bacterial nanocellulose as drug delivery system: Investigation of drug loading and release using the model protein albumin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 102, n. 2, p. 579–592 (2013).

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, p. 113–119, 2011.

OLIVEIRA, E. E. et al. Xylan from corn cobs, a promising polymer for drug delivery: production and characterization. **Bioresource technology**, v. 101, n. 14, p. 5402–6, jul. 2010.

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.

RADKE, W.; GHAREEB, H. O. Characterization of cellulose acetates according to DS and molar mass using two-dimensional chromatography. v. 98, n. 2, p. 1430–1437, nov. 2013.

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.

SANTOS, D. C. dos; et al. **Manejo e utilização da palma forrageira (*Opuntia e Nopalea*) em Pernambuco**. 2006. IPA (Doc. 30), Recife-PE, 2006. 48 p.

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.

Capítulo 4

**APLICAÇÃO DO ACETATO DE CELULOSE SINTETIZADO A PARTIR DA
Opuntia ficus-indica L. Miller (palma forrageira) EM SISTEMAS
MICROPARTICULADOS PARA LIBERAÇÃO MODIFICADA DE FÁRMACOS**

João Paulo Tavares Malheiro^a, Ízola Moraes de Medeiros Ramalho^b, Edvania Emannelle Pinheiro Santos^b, José Amilton Santos Júnior, José Alexsandro Silva^{a,b}, Bolívar Ponciano Goulart de Lima Damasceno^{a,b,*}

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Estadual da Paraíba, Campus I, Av. das Baraúnas, s/n, 58429-500, Bairro Universitário - Campina Grande-PB, Brazil

^bDepartamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campus I, Av. das Baraúnas, s/n, 58429-500, Bairro Universitário - Campina Grande-PB, Brazil
INSA – Instituto Nacional do Semiárido – Fazenda Lagoa Bonita - Campina Grande-PB, Brazil

RESUMO

Polímeros naturais derivados da celulose são matérias-primas promissoras 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 modificada de fármacos. As micropartículas foram produzidas por emulsificação/evaporação de solvente, utilizando-se diclofenaco de sódio como fármaco modelo, e avaliadas quanto à morfologia, características térmicas, cristalinidade, eficiência de encapsulação e perfil de liberação in vitro. Os resultados mostraram um sistema microparticulado esférico, apresentando rugosidades na superfície, com boa eficiência de encapsulação e liberação prolongada por até 24h. Devido a estas características, podemos concluir que este sistema apresenta-se com boas perspectivas para aplicações biofarmacêuticas.

Palavras chave: acetato de celulose; palma forrageira; diclofenaco de sódio; micropartículas.

*e-mail: bolivarpqld@pq.cnpq.br

INTRODUÇÃO

Polímeros de origem natural ou sintética são utilizados há muito tempo na indústria farmacêutica como excipientes para formas farmacêuticas sólidas, líquidas ou semissólidas, com o objetivo de mascarar o sabor desagradável de fármacos, aumentar a viscosidade de formulações, melhorar a solubilidade aparente, ou ainda para formar malhas poliméricas capazes de modificar a liberação do fármaco a partir da forma farmacêutica^{1,2}.

No grupo dos polímeros naturais, a celulose, componente estrutural das células vegetais, é considerado o de maior abundância³. Para uso na indústria, a polpa celulósica da madeira de elevada pureza tem sido utilizada como fonte desta matéria-prima⁴, mas vários estudos apresentam fontes alternativas para sua extração, incluindo animais marinhos (tunicado), algas, fungos, invertebrados, bactérias resíduos agroindustriais e culturas vegetais^{5,6,7,8}.

O grupo de pesquisa Sistema de Liberação de Fármacos e Biofarmácia/ UEPB tem extraído celulose da palma forrageira – IPA 20 (*Opuntia ficus-indica* (L.) Miller), uma cactácea amplamente cultivada nas zonas áridas e semiáridas do mundo, considerada uma cultura vegetal estratégica para o Nordeste do Brasil⁹, mas pouco explorada quando consideramos aplicações tecnológicas na área farmacêutica.

A celulose está estruturalmente organizada como um homopolissacarídeo linear, com grupamentos hidroxilas (-OH) reativos, que quando na presença de reagentes orgânicos e inorgânicos viabilizam a obtenção de derivados celulósicos, com diferentes propriedades físicas e químicas¹⁰. A substituição dos grupos hidroxila das unidades de glicose da cadeia celulósica por grupos acetila produz o acetato de celulose, polímero de grande apelo comercial e com características que o torna promissor para aplicação em sistemas de liberação controlada de fármacos^{11, 12, 13}.

Os novos sistemas de liberação controlada de fármacos melhoram as propriedades biofarmacêuticas do componente ativo e podem corrigir limitações relacionadas à especificidade, eficácia terapêutica, redução de toxicidade e adesão do paciente^{14,15}. Neste contexto, a microencapsulação é opção interessante como tecnologia de produção de matrizes para o transporte de fármacos, pela facilidade de obtenção e versatilidade.

As micropartículas podem ser produzidas por uma ampla variedade de métodos químicos, físico-químicos e mecânicos^{16,17}. A escolha do método deve ser feita a partir das características dos componentes, isto é, do polímero e do fármaco, bem como deve considerar custos, praticidade, reprodutibilidade e mudança de escala^{18,19}. Neste aspecto, um dos

métodos mais utilizados na microencapsulação com polímeros hidrofóbicos e fármacos hidrofílicos é a emulsificação/evaporação de solvente, por reunir características importantes, como a simplicidade técnica e baixo custo²⁰.

Diferentes compostos podem ser vetorizados pela microencapsulação dentre os quais, anti-inflamatórios, anti-hipertensivos²¹, anticancerígenos, antibióticos, anti-fúngicos, analgésicos, hormônios, vitaminas, macromoléculas como ácidos nucleicos, proteínas, peptídeos, anticorpos, enzimas, agentes fototóxicos, de diagnóstico e magnéticos^{22,23}.

O diclofenaco de sódio, anti-inflamatório da classe dos não-esteroidais (AINEs), apresenta meia-vida biológica curta após administração oral²⁴. Para manter sua concentração dentro da faixa terapêutica em um período de 24 horas, é necessária a administração de doses múltiplas do medicamento²⁵. Além disso, efeitos colaterais indesejáveis, principalmente a nível do trato gastrointestinal, relacionados na maioria das vezes às flutuações séricas e a susceptibilidade deste fármaco a diferentes faixas de pH²⁶, o torna bom candidato à microencapsulação.

Portanto, considerando-se as características apresentadas, o objetivo desse estudo foi aplicar o acetato de celulose sintetizado a partir da celulose da palma forrageira na produção de micropartículas, utilizando o diclofenaco de sódio como fármaco modelo.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiais

Celulose extraída da *Opuntia ficus-indica*, obtida no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos – LDCPF/UEPB. Diclofenaco de sódio fornecido pela Pharma Nostra (São Paulo, Brasil). Diclorometano P.A. (Labsynth, São Paulo, Brasil). Anidrido acético P.A–ACS (SOL-TECH, São Paulo, Brasil). Ácido sulfúrico, ácido acético e álcool polivinílico P.S. foram obtidos da Vetec (Rio de Janeiro, Brasil). Fosfato de sódio monobásico P. A. e fosfato de sódio bibásico P. A. adquirido da CAQ (São Paulo, Brasil).

Extração e purificação da celulose

A celulose a partir da *Opuntia ficus-indica* L. Miller foi obtida segundo uma modificação no método proposto por Rodrigues Filho *et al.*, (2000)²⁷, que utiliza como meio reacional a mistura etanol/ácido nítrico (80/20_{v/v}).

Síntese do acetato de celulose

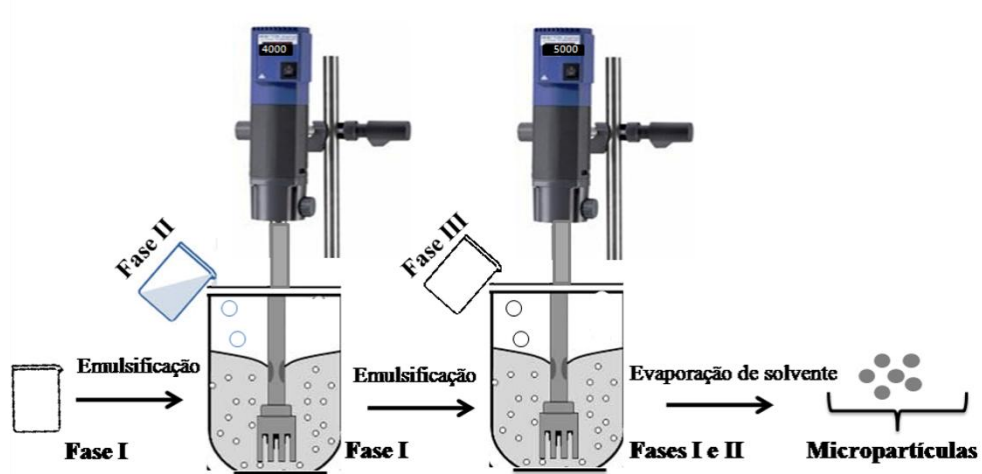
O acetato de celulose (GS = 3,66), foi sintetizado em nosso laboratório a partir da celulose da *Opuntia ficus-indica*, utilizando-se o meio reacional composto por ácido acético, anidrido acético e ácido sulfúrico. O grau de substituição foi determinado a partir dos espectros de ^1H RMN, conforme proposto por Cerqueira et al., (2010)²⁸.

Produção de micropartículas utilizando o acetato de celulose

As micropartículas foram produzidas utilizando diclofenaco de sódio como fármaco modelo, pela adaptação do método emulsificação/evaporação de solvente^{8,29}, 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), ou 2 mL de água e 0,01 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 aparelho de Ultra-Turrax[®] (T 25 digital, IKA, Karnataka, Índia) a 4.000 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 5.000 rpm, formando uma emulsão múltipla H/L/H. As micropartículas foram precipitadas depois da evaporação do solvente na interface água/ar, lavadas com 3 porções sucessivas de água deionizada em centrífuga a 2.000 rpm por 15 min, secas em estufa a 45 °C e resfriadas em dessecador (Figura 1).

Figura 1. Microencapsulação utilizando Ultra-Turrax



Fonte: Salaün et al., 2010. Adaptado.

Caracterização das micropartículas produzidas

Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A análise morfológica e de distribuição de tamanho foi realizada por microscopia eletrônica de varredura equipado com sonda de energia dispersiva (EDS), corrente de 40 mA (Quanta 200F, FEI, Alemanha), sendo preparadas previamente, dispo-ndo-as de maneira uniforme em uma fina camada sobre fita de carbono e metalizando-as em ouro no FEI-SEM analysis (SCD500, LEICA EM, Alemanha) com tempo de metalização 80 s e espessura média 10 nm.

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. 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.

Análise Termogravimétrica (TGA-DTG)

As curvas de TGA e de suas derivadas (DTG) dos sistemas com e sem diclofenaco sódico, foram obtidas através de módulo termogravimétrico (Q600, TA-Instruments, EUA),

sob fluxo de ar sintético de 20 mL/min e razão de aquecimento de 10 °C min⁻¹, até 600 °C em cadinho de alumina e massa de amostra em torno de 4,0–4,5 mg.

Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As curvas DSC foram obtidas através de módulo calorimétrico exploratório diferencial (DSC Q20, TA Instruments, EUA), em atmosfera dinâmica de nitrogênio com fluxo de 50 mL/min; razão de aquecimento 10 °C/min, até 400 °C. As amostras, em torno de 2 mg, foram colocadas em células de alumínio hermeticamente fechadas, calibradas com padrões de índio ($T_{\text{fusão}} = 156,6 \pm 0,2$ °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.

Taxa de encapsulação do diclofenaco sódico nas micropartículas

Para a taxa de encapsulação, amostras de 20 mg de micropartículas foram trituradas em grau-pistilo por cerca de 10 minutos. Em intervalos de 2 minutos, o volume de 1 mL de tampão fosfato pH 7,4 foi acrescentado no grau, totalizando a adição de 5 mL de tampão. No final do processo, coletou-se em uma seringa cerca de 3 mL da mistura, passando-a através de filtros de 0,22 µm, para análise posterior por espectrofotometria. Todo procedimento foi realizado em triplicata.

O cálculo da taxa de encapsulação foi definido como a razão percentual entre a quantidade percentual de fármaco presente em 20 mg de micropartículas (obtida por espectrofotometria) e a quantidade percentual teórica de fármaco relativa a 20 mg de micropartículas, conforme a Equação abaixo.

Onde:

TE = taxa de encapsulação;

[C]% = concentração percentual do diclofenaco obtida por espectrofotometria (µg/mL);

[Ct]% = concentração percentual teórica do diclofenaco (µg/mL).

Estudo da liberação in vitro do diclofenaco sódico a partir das micropartículas

Para avaliar o perfil de liberação de diclofenaco em função do tempo, amostras de 80 mg de micropartículas foram pesadas e colocadas em um béquer de 100 mL, no qual adicionou-se 80 mL de tampão fosfato pH 7,4 mantendo uma concentração de micropartículas (1 mg/mL). Submeteu-se a mistura a condições controladas de agitação e temperatura (75 rpm e 37 °C), com os béquers fechados, em uma incubadora (TE 420, TECNAL, São Paulo, Brasil).

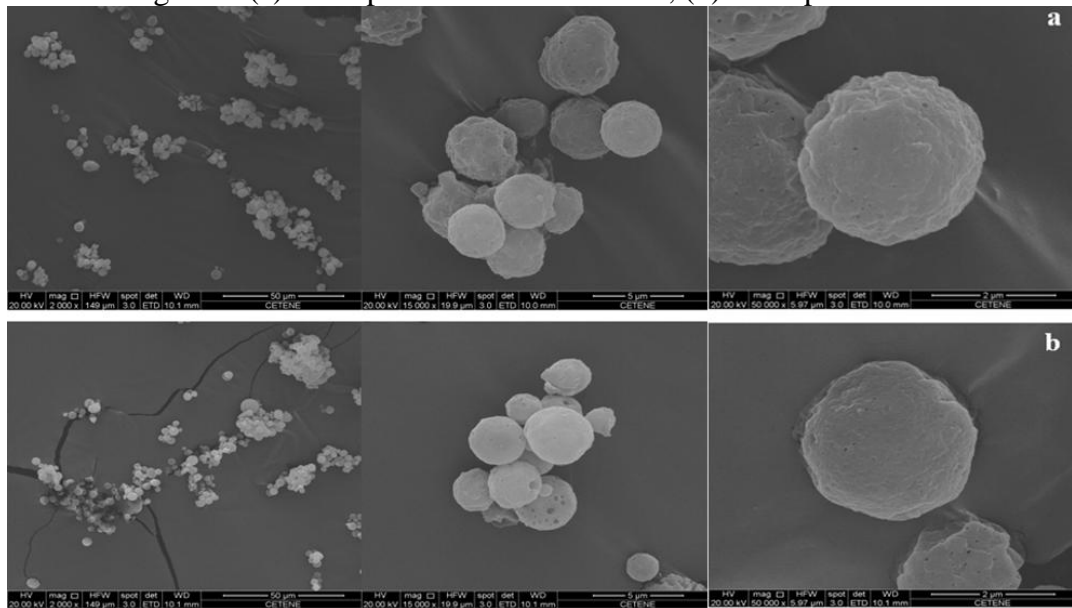
Alíquotas de 3 mL foram coletadas em seringa, nos tempos: 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,25; 1,5; 2; 3; 6; 9; 12; 18 e 24 h. Em seguida, as amostras foram filtradas através de membranas porosas de 0,22 µm, mantidas em geladeira a 5 °C e analisados por espectrofotometria. Após cada coleta volumes de 3 mL foram repostos para manter a condição *sink* do sistema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização das micropartículas

As micropartículas com diclofenaco de sódio (MPCF) e vazias (MPSF) foram armazenadas em vidro âmbar para prevenir possíveis interações fotoquímicas. Visualmente, apresentaram-se como pó branco, finamente dividido e com pouca aderência a superfícies de vidro. Nas fotomicrografias obtidas por MEV - Figura 2 (a e b, respectivamente) - exibiram estruturas de formato predominantemente esférico, na escala micrométrica (2-7µm), com rugosidades na superfície e presença de pequenos poros, organizadas em pequenos aglomerados frouxos, que podem ter sido formados no processo de secagem ou durante nas etapas de emulsificação. Sistemas microparticulados com características semelhantes e tamanho médio menor (0,9 – 1,0 µm), produzidas pelo mesmo método, utilizando paracetamol como fármaco modelo, são reportados na literatura⁸.

Figura 2. Fotomicrografias (a) micropartículas com fármaco; (b) micropartículas vazias

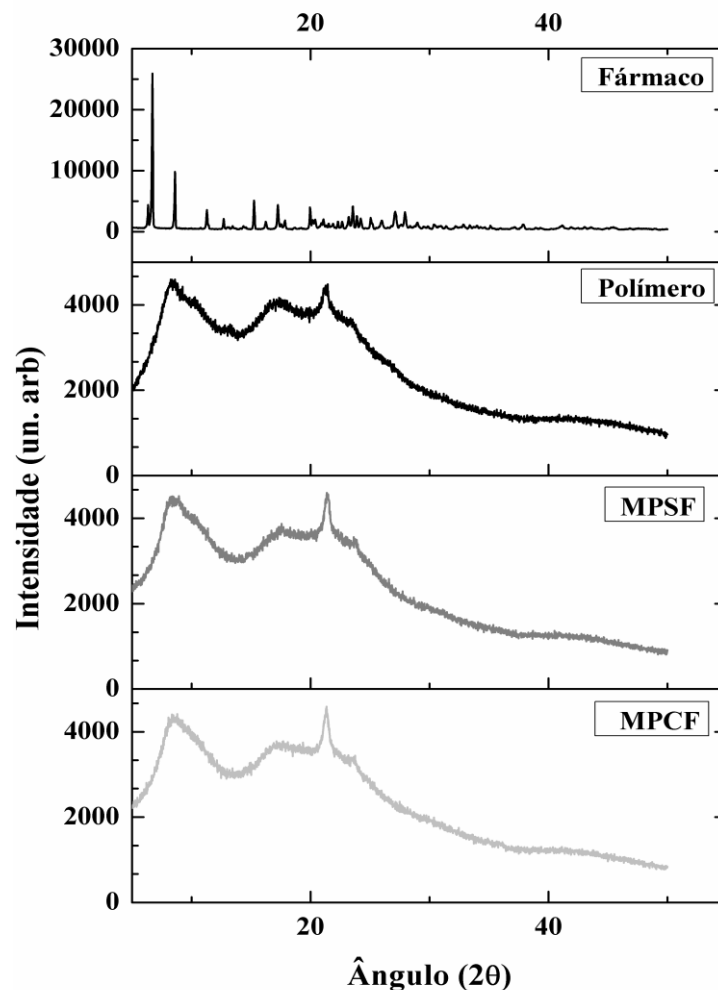


Fonte: Arquivo pessoal. Ampliações de 2000X, 15000X e 50000X.

A análise dos difratogramas de raio X das MPSF e das MPCF (Figura 3) permite-nos caracterizar a microestrutura do sistema polimérico como semicristalino predominando regiões amorfas, com suave pico cristalino relativo à organização das cadeias poliméricas em 21.5° e revela a não interferência do fármaco na microestrutura do sistema, pela sobreposição dos perfis de difração, bem como pela não ocorrência de picos típicos do fármaco no difratograma correspondente ao sistema MPCF.

Adicionalmente, observa-se na Figura 3 que os picos e vales característicos do acetato de celulose (polímero) são mantidos nos difratogramas das MPSF e MPCF, o que indica que a técnica de produção do sistema microparticulado, incluindo processamento e secagem, não causou alterações significativas na microestrutura do polímero.

Figura 3. Difratoograma de raio X do diclofenaco de sódio, acetato de celulose, MPSF e MPCF



Fonte: Dados da pesquisa.

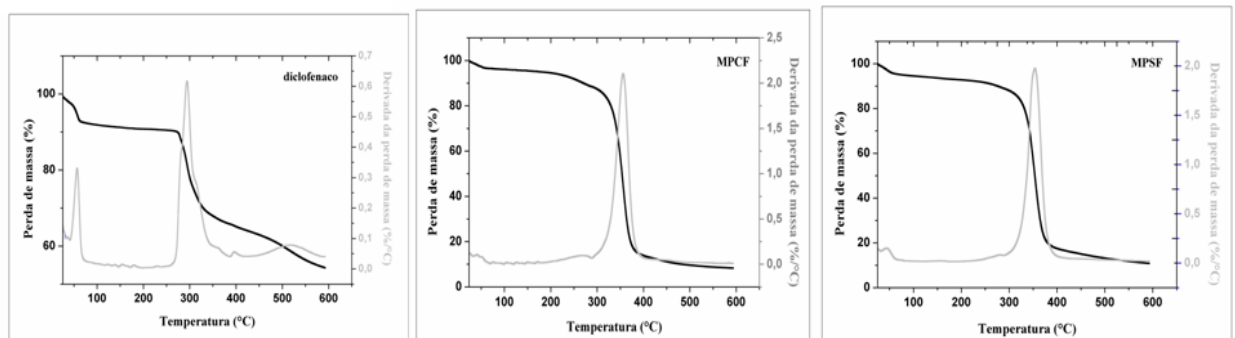
Considerando-se os eventos térmicos relacionados à fusão do fármaco e degradação das micropartículas (vazias e com fármaco), avaliados por TGA-DTG (Figura 4), é possível inferir que as três amostras compartilham pelo menos dois eventos térmicos: a dessorção da água adsorvida, que acontece na faixa de 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 (T_g), como será mostrado nas curvas de DSC.

Os termogramas mostraram perda de massa de 71,79% para a MPSF (310-390°C), de 74,43% para a MPCF (300-375 °C), e 19,19% para o diclofenaco de sódio, na faixa de 260-320 °C, intervalos de temperatura semelhantes aos apresentados pela literatura^{8,30}. Adicionalmente, foi evidenciado na curva correspondente ao diclofenaco de sódio um resíduo

de 39,82%, valor relativamente elevado, que provavelmente está relacionado a subprodutos gerados pelas interações de grupamentos estruturais do fármaco.

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).

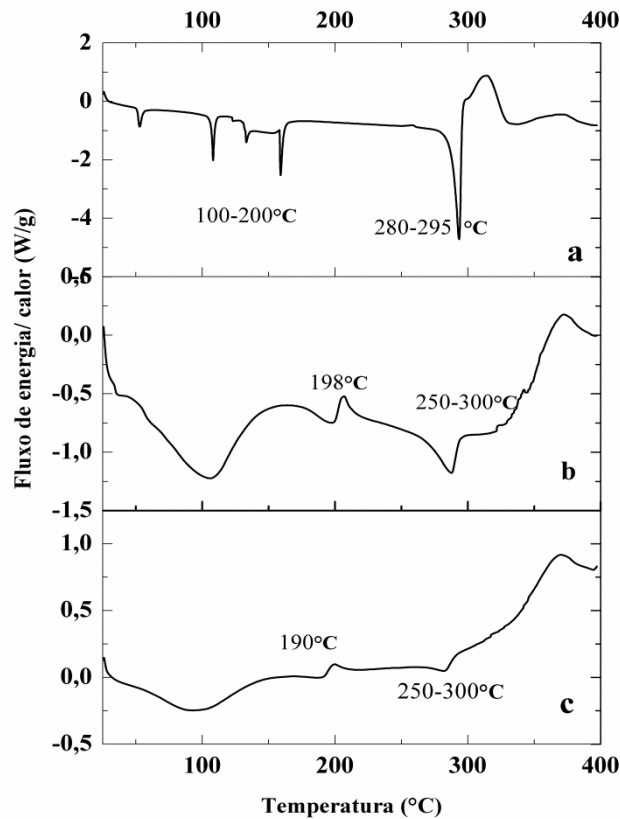
Figura 4. Análises termogravimétricas para o diclofenaco de sódio, MPSF e MPCF



Fonte: Dados da pesquisa.

O termograma de DSC do diclofenaco de sódio (Figura 5a) evidencia como principal evento do fármaco, uma endoterma na faixa de temperatura 280–295 °C, atribuída ao processo de fusão do mesmo, o que pode ser confirmado pela análise da curva TGA-DTG que apresenta este evento em faixa de temperatura equivalente. Este evento foi mostrado numa temperatura tardia em relação a outros estudos com diclofenaco de sódio que mostraram pico característico em torno de 229 °C²⁶.

Figura 5. Termogramas de DCS. (a) diclofenaco de sódio; (b) micropartículas sem fármaco (MPSF); (c) micropartículas com fármaco (MPCF)



Fonte: Dados da pesquisa.

A endoterma apresentada na curva de DSC do fármaco próximo a 50 °C provavelmente se relaciona com a dessorção de água, e as endotermas sucessivas mostradas entre 100-200 °C podem estar relacionadas com os processos de decomposição e/ou ciclização do diclofenaco de sódio com formação de subprodutos como o 1-(2,6-diclorofenil)-indolim-2-1, antes da fusão^{31,32}.

É importante observar que os eventos característicos do DSC do fármaco não possuem picos correspondentes nas curvas de DSC das MPCF (Figura 5c), o que sugere que o mesmo esteja homogeneamente disperso no sistema, sem formar agregados²⁶. Por outro lado, todos os eventos da MPSF possuem picos correspondentes na curva do sistema carregado (MPCF), com curvas quase sobreponíveis, o que pode ser sugestivo da presença do fármaco no interior do sistema. Adicionalmente, consegue-se notar pequenas mudanças na temperatura de transição vítrea (T_g) destes sistemas.

De fato é possível observar nos termogramas acima uma antecipação de cerca de 8 °C dos eventos correspondentes a T_g do polímero (em torno de 190 °C na MPSF e próximo a 198

°C nas MPCF), o que pode ser indicativo da incorporação do fármaco, ou ainda pode sugerir possível interação fármaco-excipientes⁸. Este deslocamento da Tg acontece devido a maior mobilidade das cadeias poliméricas, com conseqüente redução na densidade das redes estruturadas. Valores inferiores de Tg para o acetato de celulose obtido de outras fontes foram relatados na literatura¹⁴, mas estes dados estão intimamente relacionados às etapas de processamento e entalpia de fusão das matérias-primas utilizadas⁸.

As curvas de DSC das MPSF e MPCF (Fig. 5.b e 5.c, 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 com a formação de um núcleo aquoso).

Entre 250 e 300 °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.

Avaliação da cinética de liberação do fármaco a partir do sistema

1 Validação do método analítico para quantificação do fármaco

Para a validação por espectrofotometria de absorção no ultravioleta/visível (UV/VIS) do método de doseamento de diclofenaco de sódio incorporado nas micropartículas de acetato de celulose, utilizou-se os parâmetros: seletividade, exatidão, linearidade e repetibilidade (precisão intracorrída), exigidos pela resolução RE. 899 / 2003 para validação de métodos analíticos categoria III – Ensaio de Performance³³.

A varredura espectrofotométrica, na região de 300 a 600 nm, de uma solução do fármaco em tampão fosfato pH = 7 na concentração 1 mg/mL, apontou o comprimento de onda 275 nm como valor máximo de absorbância para o diclofenaco de sódio. Este comprimento de onda já era esperado, sendo proposto pela Farmacopeia Portuguesa VIII Ed.³⁴ para quantificação de diclofenaco de sódio por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC).

Conforme dados da Tabela 1, no comprimento de onda para leitura do diclofenaco de sódio (275 nm), o sistema que não carregava a substância de interesse (micropartículas vazias) não apresentou nenhuma leitura no espectro UV/VIS, o que garante a especificidade do método.

Tabela 1. Especificidade do método

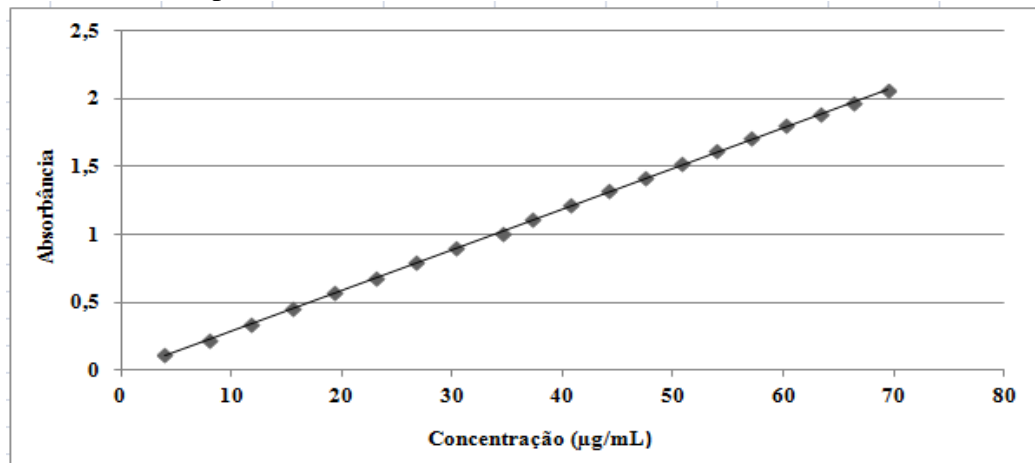
<i>Amostras (MPSF)</i>	<i>Absorbância</i>
1	0,005
2	0,006
3	0,003

A seletividade do método foi confirmada quando realizadas leituras pontuais, no comprimento de onda 275 nm, de soluções a 1mg/mL de todos os componentes da formulação juntos e isoladamente, isto é, do acetato de celulose, do fármaco, da MPSF e MPCF, observou-se leitura apenas para o fármaco (Tabela 2).

Tabela 2. Seletividade do método

<i>Amostras</i>	<i>Absorbância</i>
MPCF	0,415
MPSF	0,004
Fármaco	0,836
Acetato de celulose	0,002

O método proposto por espectrofotometria apresentou linearidade em uma faixa de 4 a 69,44 µg/mL (Figura 6). A partir desta curva, utilizando-se o método dos mínimos quadrados obteve-se equação da reta: $y = 0,029x + 0,041$, com coeficiente de correlação (R^2) igual a 0,9998, bem próximo da unidade, o que atesta a linearidade do método. Os resultados demonstram haver uma regressão linear significativa bem como a ausência de desvio da linearidade mesmo para concentrações relativamente elevadas.

Figura 6. Linearidade para doseamento de diclofenaco de sódio

Fonte: Dados da pesquisa.

A precisão e exatidão do método de quantificação foram confirmadas pela proximidade entre os valores de concentração percentual, apresentados na Tabela 3. Observa-se na repetibilidade um desvio padrão relativo ou CV de 0,007, bem inferior ao limite de aceitação estabelecido pela RE 899/2003 (< 5,0).

Tabela 3. Validação analítica: parâmetros precisão e exatidão

Parâmetro	[] teórica (µg/mL)	[] obtida (µg/mL)	Precisão (%)	Exatidão (%)
Precisão				
Repetibilidade	19,38	19,99	0,593	103,17
Precisão intermediária				
Analista 1	19,38	19,62	0,58	101,25
Analista 2	19,38	19,9	0,59	102,68
Exatidão				
Nível Baixo	7,94	8,19	0,239	103,14
Nível Médio	19,38	19,98	0,592	103,09
Nível Alto	30,3	29,93	0,891	98,79

2 Eficiência de encapsulação

Utilizando-se o método da dupla emulsão/evaporação de solvente, obteve-se o percentual de $57 \pm 2,3\%$ de diclofenaco de sódio encapsulado no sistema (Tabela 5), eficiência de encapsulação compatível com outros estudos apresentados na literatura^{35,36} para condições

experimentais semelhantes. Maior eficiência de encapsulação foi conseguida para MPCF obtidas por Spray Dried (63,9-97,9%)³⁷, sendo a técnica utilizada um dos fatores que justificariam tais diferenças.

De fato, sabe-se que a microencapsulação pela técnica da dupla emulsão/evaporação de solvente pode apresentar limitações na eficiência de encapsulação devido a difusibilidade e solubilidade do fármaco na fase externa³⁸. Além do método utilizado, outras variáveis relacionadas à formulação, como pH das fases aquosas, volume da fase aquosa interna, espessura da fase orgânica que contém o polímero, velocidade de agitação e presença de solventes residuais são importantes na determinação da eficiência de encapsulação e características do sistema³⁹.

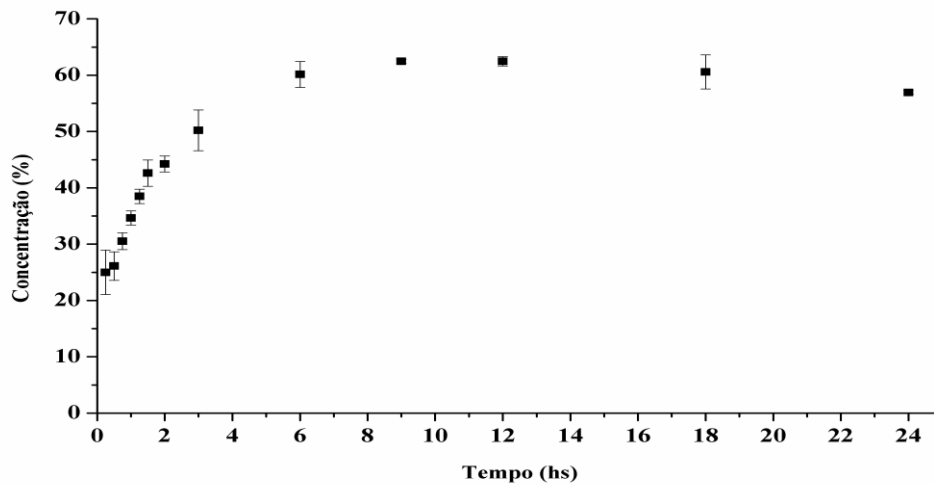
Tabela 5. Eficiência de encapsulação do diclofenaco de sódio incorporado nas micropartículas

[] (µg/mL)	Teórico (mg)	Experimental (mg)	(%) diclofenaco de sódio incorporado
37, 358 ± 2,3	10	5,671	56,71

3 Estudo da liberação *in vitro* do fármaco

O perfil de liberação do diclofenaco de sódio das MPCF foi avaliado em tampão fosfato (pH 7,4) com os tempos variando de 0 a 24 h. Os valores médios (n=3) obtidos para concentração (%) versus tempo (t) são apresentados na Figura 7. Esta é uma curva típica de liberação modificada de fármacos, na qual a dose inicial de ataque é liberada no tempo zero, a partir da dose administrada, e a concentração média de fármaco é mantida por um período de tempo prolongado, sem a administração de novas doses, graças a liberações sucessivas de pequenas quantidades de fármaco retidas no sistema.

Figura 7. Perfil de liberação de diclofenaco de sódio microencapsulado (0-24 h)



Fonte: Dados da pesquisa.

Observa-se que no intervalo de 6-24 h de experimento a quantidade de fármaco liberado manteve-se numa mesma faixa de concentração (57- 62%) o que nos permite inferir que o sistema atuou eficientemente e por um período de tempo relativamente longo, na modificação da cinética de liberação. Resultados próximos foram obtidos em outros estudos da literatura quanto ao tempo de liberação para diclofenaco de sódio e análogos^{36,39,40}. Em seus estudos, Dalmoro et al.,⁴¹ conseguiram padrão de liberação desejado, mas com encapsulação não eficiente quando utilizou acetato de celulose ftalato sem nenhum copolímero estabilizador.

Durante o experimento, uma quarta amostra foi monitorada para quantificação pontual de diclofenaco de sódio remanescente no sistema disponível para liberações posteriores. Verificou-se que a partir do tempo $t = 12$ h, todo fármaco encapsulado já havia sido liberado do sistema e a manutenção da condição *sink* do experimento, com adições sucessivas de 3 mL de tampão, provocariam redução na concentração de leitura, justificando o intervalo de tempo escolhido neste trabalho para avaliar a liberação.

CONCLUSÃO

Os resultados confirmaram que o acetato de celulose obtido a partir da palma forrageira pode ser utilizado eficientemente na formação de matrizes poliméricas, com taxa de encapsulação satisfatória e perfis de liberação prolongada, seja para o diclofenaco de sódio ou para fármacos com propriedades biofarmacêuticas semelhantes, utilizando-se o método da

emulsificação/evaporação de solvente. Estudos posteriores poderão aperfeiçoar a técnica de produção do sistema e viabilizar a transposição de escalas para interesse da indústria farmacêutica.

AGRADECIMENTOS

À CAPES pela bolsa de Mestrado do aluno João Paulo T. Malheiro. Ao Instituto Nacional do Semiárido (INSA) por ter disponibilizado e acompanhado o processamento inicial da matéria-prima. Ao Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE) por todo suporte de equipamentos/ análises. À parceria estabelecida pelo PROCAD - CASADINHO (USP/UEPB) pelas análises de RMN.

REFERÊNCIAS

1. BENEKE, C. E.; VILJOEN, A. M.; HAMMAN, J. H. Polymeric plant-derived excipients in drug delivery. *Molecules* (Basel, Switzerland), v. 14, n. 7, p. 2602–20, jan. **2009**.
2. 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**.
3. 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**.
4. LAVOINE, N. et al., Microfibrillated cellulose – Its barrier properties and applications in cellulosic materials: A review. *Carbohydrate Polymers*, v. 90, p. 735– 764, jun. **2012**.
5. 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**.
6. LIMA, C. S. S. et al. Characterization of acid hydrolysis of sisal. *Applied Energy*, v. 102, p. 254–259, **2013**.
7. 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**.
8. 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. *Quím. Nova*, v. 34, n. 3, p. 385–389, **2011**.
9. SANTOS, D. C. dos; et al. *Manejo e utilização da palma forrageira (Opuntia e Nopalea) em Pernambuco*. 2006. IPA (Doc. 30), Recife-PE, 2006. 48 p.

10. 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, 5 maio **2010**.
11. GUTIÉRREZ, M. C.; PAOLI, M. DE; FELISBERTI, M. I. Cellulose acetate and short curauá fibers biocomposites prepared by large scale processing□: Reinforcing and thermal insulating properties. *Industrial Crops & Products*, v. 52, p. 363–372, **2014**.
12. SUN, X. F.; SUN, R. C.; SUN, J. X. Acetylation of sugarcane bagasse using NBS as a catalyst under mild reaction conditions for the production of oil sorption-active materials. *Bioresource technology*, v. 95, n. 3, p. 343–50, dez. **2004**.
13. CERQUEIRA, D. A.; FILHO, G. R.; MEIRELES, C. D. S. Optimization of sugarcane bagasse cellulose acetylation. *Carbohydrate Polymers*, v. 69, n. 3, p. 579–582, jun. **2007**.
14. 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, maio **2011**.
15. TIWARI, S.; BATRA, N. Oral drug delivery system□: A review. *American Journal of Life Science Researches*, v. 2, n. 1, p. 27–35, **2014**.
16. BECK, R. C. R. et al. Surface morphology of spray-dried nanoparticle-coated microparticles designed as an oral drug delivery system. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, v. 25, n. 2, p. 389 - 398, April - June, **2008**.
17. STORPIRTIS, S. et al. *Biofarmacotécnica*. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 2011, 321p.
18. OJHA, P. A Novel Microscopic vesicle□: Microsphere□: A Recent review. *International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences*, v. 1, n. 8, p. 528–531, **2013**.
19. LAM, P. L.; GAMBARI, R. Advanced progress of microencapsulation technologies: In vivo and in vitro models for studying oral and transdermal drug deliveries. *Journal of controlled release*□: official journal of the Controlled Release Society, v. 178, p. 25–45, jan. **2014**.
20. LI, M.; ROUAUD, O.; PONCELET, D. Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches. *International journal of pharmaceuticals*, v. 363, n. 1-2, p. 26–39, nov. **2008**.
21. MARTINEZ, M. C.; TUAL-CHALOT, S.; LEONETTI, D. Microparticles□: targets and tools in cardiovascular disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 32, n. 11, p. 659–665, **2011**.
22. SIDDIQUI, M. D. N.; GARG, G.; SHARMA, P. K. A short review on “A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents ”. *Advances in Biological Research*, v. 5, n. 6, p. 291–303, **2011**.

23. KOST, J.; LANGER, R. Responsive polymeric delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 64, p. 327–341, **2012**.
24. BRODY, M.; MINNEMAN, K.P.; WECKER, L.; [et al]. *Brody – Farmacologia Humana*. Ed. Elsevier, RJ, 2006.
25. MÜLLER, C. R. et al., Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas. *Quim. Nova*, v. 27, n. 4, p. 555-560, **2004**.
26. AL-KAHTANI, A. A.; SHERIGARA, B. S. Controlled release of diclofenac sodium through acrylamide grafted hydroxyethyl cellulose and sodium alginate. *Carbohydrate Polymers*, v. 104, p. 151–157, abr, **2014**.
27. 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**.
28. CERQUEIRA, D. A.; R. FILHO, G.; CARVALHO, R. A.; VALENTE, A. Caracterização de acetato de celulose obtido a partir do bagaço de cana-de-açúcar por 1H-RMN. *Polímeros*, v. 20, n. 2, p. 85-91, **2010**.
29. SALAÜN, F. et al. Influence of the solvent on the microencapsulation of an hydrated salt. *Carbohydrate Polymers*, v. 79, n. 4, p. 964–974, mar, **2010**.
30. 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, n. 1, p. 23–29, mar. **2009**.
31. OLIVEIRA, M. A.; YOSHIDA, M. I.; GOMES, E. C. de L. Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Quim. Nova*, v. 34, n. 7, p. 1224-1230, **2011**.
32. MÜLLER, C. R. et al., Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas. *Quim. Nova*, v. 27, n. 4, p. 555-560, **2004**.
33. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. *Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos*. Diário Oficial da União, nº 104, 2 de junho de 2003. Seção 1. p. 56-9.
34. Farmacopéia Portuguesa VIII ed. INFARMED, Lisboa, Portugal, 2005.
35. PAL, T.; PAUL, S.; SA, B. Polymethylmethacrylate coated alginate matrix microcapsules for controlled release of diclofenac sodium. *Pharmacol. Pharm.* v. 2, p. 56–66, **2011**.
36. GIRI, T. K. et al., Prospects of pharmaceuticals and biopharmaceuticals loaded microparticles prepared by double emulsion technique for controlled delivery. *Saudi Pharmaceutical Journal*, v. 21, p. 125–141, **2013**.

37. RATTES, A. L. R.; OLIVEIRA, W. P. Spray drying conditions and encapsulating composition effects on formation and properties of sodium diclofenac microparticles. *Powder Technology*, v. 171, n. 1, p. 7–14, jan. **2007**.
38. LIU, D. et al., Diclofenac sodium-loaded solid lipid nanoparticles prepared by emulsion/solvent evaporation method. *Journal Nanoparticles Research*, v. 13, p. 2375–2386, **2011**.
39. DESHMUKH, R. K.; NAIK, J. B. Aceclofenac microspheres: Quality by design approach. *Materials science & engineering. Materials for biological applications*, v. 36, p. 320–8, 1 mar. **2014**.
40. CERQUEIRA, D. A. et al., Synthesis and properties of polyaniline–cellulose acetate blends: The use of sugarcane bagasse waste and the effect of the substitution degree. *Carbohydrate Polymers*, v. 78, p. 402–408, **2009**.
41. DALMORO, A. et al., Enteric microparticles for targeted oral drug delivery. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* v. 11, n. 4, p. 1500–1507, **2010**.

4. CONCLUSÃO

Em virtude dos resultados apresentados pode-se concluir que a palma forrageira pode ser utilizada como fonte de celulose e derivados acetilados, excipientes amplamente utilizados na Indústria Farmacêutica. O acetato de celulose obtido foi eficientemente utilizado na produção de sistemas de liberação de drogas. A técnica de emulsificação/evaporação de solvente para produção das micropartículas mostrou praticidade e viabilidade. As micropartículas obtidas apresentaram características favoráveis a sua utilização para veicular fármacos com propriedades biofarmacêuticas semelhantes ao diclofenaco de sódio. A cinética de liberação do diclofenaco de sódio mostrou uma ampla faixa de tempo durante o qual o sistema conseguiu manter concentração de fármaco liberado, relativamente constante, o que comprova sua eficiência na liberação modificada de fármacos.

4.1 Propostas futuras e perspectivas

Como propostas futuras no sentido de otimizar os resultados apresentados, sugere-se:

- A utilização de outras técnicas de microencapsulação e a otimização do método de extração / purificação do polímero, na tentativa de se obter maiores rendimentos do processo e melhor eficiência de encapsulação do fármaco, viabilizando a transposição de escalas de modo que estimule maiores interesses na utilização da palma forrageira como fonte alternativa de excipientes para a Indústria Farmacêutica.
- A realização de estudos de performance comparando o potencial do excipiente farmacêutico obtido (acetato de celulose da palma forrageira) em relação a excipientes comerciais em formulações de um sistema convencional de liberação para avaliar suas vantagens do ponto de vista farmacotécnico;
- A avaliação de toxicidade e mecanismos de eliminação do sistema microparticulado quando administrado por via oral;
- Relacionar possíveis interações fármaco/ polímero utilizando a Difração de Raios-X.

5. 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.
- 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.
- AGOZZINO, P.; AVELLONE, G.; CARAULO, L.; FERRUGIA, M.; FLIZZOLA, F. Volatile profile of Sicilian prickly pear (*Opuntia ficus-indica*) by SPME-GC/MS analysis. **International Journal of Food Science**, v. 17, p. 341–348, 2005.
- AL-KAHTANI, A. A.; SHERIGARA, B. S. Controlled release of diclofenac sodium through acrylamide grafted hydroxyethyl cellulose and sodium alginate. **Carbohydrate Polymers**, v. 104, p. 151–157, abr, 2014.
- 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.
- AMIM, M. C. I. M.; ABADI, A. G.; KATAS, H. Purification, characterization and comparative studies of spray-dried bacterial cellulose microparticles. **Carbohydrate Polymers**, v. 99, p. 180–189, 2014.
- ANSEL, H.C.; ALLEN JR, L.V.; POPOVICH, N.G. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 8 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 776 p.
- ARAÚJO FILHO, J. T de. **Efeitos da adubação fosfatada e potássica no crescimento da palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* Mill.) - Clone IPA-20**. 2000. 78 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Zootecnia) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, 2000.
- 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. Part 2. Polyactides and related polyesters. **Journal of Controlled Release**, v. 17, p. 1-21, Amsterdam, 1991.
- AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2 ed. Porto Alegre. Artmed, 2005.668 p.
- BARZEGAR-JALALI, M. et al. Comparison of physicochemical characteristics and drug release of diclofenac sodium–eudragit® RS100 nanoparticles and solid dispersions. **Powder Technology**, v. 219, p. 211–216, mar. 2012.

- BECK, R. C. R. et al. Surface morphology of spray-dried nanoparticle-coated microparticles designed as an oral drug delivery system. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 2, p. 389 - 398, April - June, 2008.
- BENEKE, C. E.; VILJOEN, A. M.; HAMMAN, J. H. Polymeric plant-derived excipients in drug delivery. **Molecules** (Basel, Switzerland), v. 14, n. 7, p. 2602–20, jan. 2009.
- BESSONE, F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs □: What is the actual risk of liver damage? **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 45, p. 5651–5661, 2010.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Nota Técnica n. 177 /2012. Diclofenaco de sódio. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Dez/20/diclofenacosodico.pdf>.
- BRODY, M.; MINNEMAN, K.P.; WECKER, L.; [et al]. **Brody – Farmacologia Humana**. Ed. Elsevier, RJ, 2006.
- BRUM, S. S. et al. Síntese de acetato de celulose a partir da palha de feijão utilizando N - bromossuccinimida (NBS) como catalisador. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 22, n. 5, p. 447–452, 2011.
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman - As bases farmacológicas da Terapêutica**, 11 ed. Rio de Janeiro, 1821 p., 2006.
- C. SINGH; S. PUROHIT; M. SINGH; B. L. PANDEY. Design and evaluation of microspheres □: a review. **Journal of Drug Delivery Research**, v. 2, n. 2, p. 18–27, 2013.
- CARVALHO, T. L. L. Efeito dos anti-inflamatórios não-esteroidais convencionais e seletivos para COX-2 sobre o reparo ósseo. **Revista Acta Ortopédica Brasileira**, v. 15, n. 3, p. 166-168, 2007.
- CERQUEIRA, D. A.; FILHO, G. R.; MEIRELES, C. D. S. Optimization of sugarcane bagasse cellulose acetylation. **Carbohydrate Polymers**, v. 69, n. 3, p. 579–582, jun. 2007.
- 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.
- COSTA, M. R. G. F. et al. Produção e composição química da palma forrageira micropropagada in vitro. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.11, n.4, p. 953-960, Salvador, 2010.
- COSTA, P.; SOUSA LOBO, J.M. Formas farmacêuticas de libertação modificada. **Revista Portuguesa de Farmácia**, Lisboa, v. 59, n. 4, p. 181-190, 1999.
- 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.

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, S. F. **Síntese e caracterização da metilcelulose produzida a partir do caroço de manga para aplicação como aditivo em argamassas**. 2011. 131 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia- MG, 2011.

CULLEN, L. E.; MACFARLANE, C. Comparison of cellulose extraction methods for analysis of stable-isotope ratios of carbon and oxygen in plant material. **Tree physiology**, v. 25, n. 5, p. 563–69, maio 2005.

DADER, R. A.; PUTNAM, D. A. Engineering polymer systems for improved drug delivery. Ed. Wiley & Sons, first edition, 2014. Disponível em: <http://books.google.com.br/books>.

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

DHAOUADI, K. et al. Polyphenolic extract of *Barbary-fig* (*Opuntia ficus-indica*) Syrup: RP–HPLC–ESI–MS analysis and determination of antioxidant, antimicrobial and cancer-cells cytotoxic potentials. **Food Analytical Methods**, v. 6, n. 1, p. 45–53, abr. 2012.

DOHERTY, W. O.S.; MOUSAVIOUN, A P.; FELLOWS, C. M. Value-adding to cellulosic ethanol: Lignin polymers. **Industrial Crops and Products**, v. 33, p. 259–276, 2011.

EL-KAMEL, A. H. et al., Oral colon targeted delivery systems for treatment of inflammatory bowel diseases: Synthesis, in vitro and in vivo assessment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 358, p. 248–255, 2008.

ESTEVINHO, B. N. Microencapsulation with chitosan by spray drying for industry applications - A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 31, p. 138–155, 2013.

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. 71–6, 15 abr. 2013.

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.

FERREIRA, M. de A. **Utilização da palma forrageira na alimentação de vacas leiteiras**. 2006. Anais 43ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia, João Pessoa-PB, 2006.

FILHO, G. R. et al. Characterization of methylcellulose produced from sugar cane bagasse cellulose: Crystallinity and thermal properties. **Polymer Degradation and Stability**, v. 92, n. 2, p. 205–210, fev. 2007.

FISCHER, S. et al. Properties and applications of cellulose acetate. **Macromolecular Symposia**, v. 262, p. 89–96, 2008.

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.

GUTIÉRREZ, M. C.; PAOLI, M. DE; FELISBERTI, M. I. Cellulose acetate and short curauá fibers biocomposites prepared by large scale processing □: Reinforcing and thermal insulating properties. **Industrial Crops & Products**, v. 52, p. 363–372, 2014.

GUSAKOV, A. V. et al. Design of highly efficient cellulose mixtures for enzymatic hydrolysis of cellulose. **Biotechnology and Bioengineering**, v. 97, n. 5, p. 1028-1038, 2007.

HASSAN, F.; EL-RAZEK, A.; HASSAN, A. A. Nutritional value and hypoglycemic effect of prickly cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) fruit juice in alloxan-induced diabetic rats. **Australian Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 5, n. 10, p. 356-377, 2012.

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, set. 2010.

INGERSOLL, K. S.; COHEN, J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. **Journal of behavioral medicine**, v. 31, n. 3, p. 213–24, jun. 2008.

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.

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.

KAUR, MANPREET; KAUR, AMANDEEP; SHARMA, R. Pharmacological actions of *Opuntia ficus-indica*: A review. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 02, n. 07, p. 15–18, jul. 2012.

KIEN, N. D. et al., Cellulose content as a selection trait in breeding for kraft pulp yield in *Eucalyptus urophylla*. **Annals of Forest Science**, v. 66, p. 711.1-711.8, 2009.

KOST, J.; LANGER, R. Responsive polymeric delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 327–341, 2012.

KUMAR, R.; SINGH, S.; SINGH, O. V. Bioconversion of lignocellulosic biomass: biochemical and molecular perspectives. **Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology**, v. 35, n. 5, p. 377-391, 2008.

KUMAR, S. A.; VIVEK, D.; VANDANA, A. Role of natural polymers used in floating drug delivery system. **Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation**, v. 1, n. 3, p. 11-15, mai-jun. 2012.

LAM, P. L.; GAMBARI, R. Advanced progress of microencapsulation technologies: In vivo and in vitro models for studying oral and transdermal drug deliveries. **Journal of controlled release** □: official journal of the **Controlled Release Society**, v. 178, p. 25–45, jan. 2014.

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.

LI, M.; ROUAUD, O.; PONCELET, D. Microencapsulation by solvent evaporation: state of the art for process engineering approaches. **International journal of pharmaceutics**, v. 363, n. 1-2, p. 26–39, nov. 2008.

LI, Q.; RENNECKAR, S. Molecularly thin nanoparticles from cellulose: isolation of sub-microfibrillar structures. **Cellulose**, v. 16, p. 1025–1032, 2009.

LIBBY, A. M. et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. **Clinical therapeutics**, v. 35, n. 4, p. 385–398, abr. 2013.

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

LINHARES, C.M.S.; SOUZA, J.B.F. Alimentos alternativos para ruminantes. **PUBVET**, v. 2, n. 34, Londrina - PR, 2008.

LIU, D. et al. •Diclofenac sodium-loaded solid lipid nanoparticles prepared by emulsion/solvent evaporation method. **Journal Nanoparticles Research**, v. 13, p. 2375–2386, 2011.

LIU, W.; DUO WU, W.; SELOMULYA, C.; CHEN, X. D. On designing particulate carriers for encapsulation and controlled release applications. **Powder Technology**, v. 236, p. 188–196, 2013.

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.

MARTINEZ, M. C.; TUAL-CHALOT, S.; LEONETTI, D. Microparticles □: targets and tools in cardiovascular disease. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n. 11, p. 659–665, 2011.

MARTINS, S. C. **Avaliação do potencial biológico de *Opuntia ficus-indica* (Figueira da Índia)**. 2011. 67 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto - Portugal, 2011.

MEDEIROS, D. C. de; FARIA, T.; LEMOS-SENNA, E. Estudo de formulação de microesferas de acetobutirato de celulose com diferentes concentrações de Poloxamer 188. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 34, n. 2, p. 159-166, jul.-dez, 2013.

MISSAGHI, S. et al. Investigation of Critical Core Formulation and Process Parameters for Osmotic Pump Oral Drug Delivery. **Association of Pharmaceutical Scientists**, v. 15, n. 1, p. 149–160, 2014.

MOHAMAD HAAFIZ, M. K. et al. Isolation and characterization of microcrystalline cellulose from oil palm biomass residue. **Carbohydrate polymers**, v. 93, n. 2, p. 628–34, 2 abr. 2013.

NCIBI, S.; OTHMAN, M. B.; AKACHA, A.; KRIFI, M. N.; ZORGUI, L. *Opuntia ficus-indica* extract protects against chlorpyrifos-induced damage on mice liver. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 797–802, 2008.

NAIK, A. B.; MISHRA S; LOKHANDE, J. B.; KULKARNI, R. D.; Development of sustained release micro / nano particles using different solvent emulsification techniques□: A review. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 3, n. 4, p. 573–590, 2012.

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. dos S. Usos e aplicações da palma forrageira como uma grande fonte de economia para o semiárido nordestino. **Revista Verde**, v. 6, n. 1, p. 58 - 66, jan-mar. Mossoró- RN, 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.

OJHA, P. A Novel Microscopic vesicle□: Microsphere□: A Recent review. **International Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 8, p. 528–531, 2013.

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, 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, p. 113–119, 2011.

PARMESHWARI K. H. et al. Prodrug designing of NSAIDs: Mini-reviews. **Medicinal Chemistry**, v.9, p. 124-139, 2009.

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

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.

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, maio 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.

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

SANTANA, R. S. M. de; et al. Produção de amiloglucosidase utilizando como substrato a palma forrageira. **Revista Caatinga**, v. 25, n. 1, p. 188-193, jan - mar, Mossoro - RN, 2012.

SANTOS, D. C. dos; et al. **Manejo e utilização da palma forrageira (*Opuntia e Nopalea*) em Pernambuco**. 2006. IPA (Doc. 30), Recife-PE, 2006. 48 p.

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.

SEVERINO, P. et al. Polímeros sintéticos biodegradáveis: matérias-primas e métodos de produção de micropartículas para uso em drug delivery e liberação controlada. **Polímeros**, v. 21, p. 286–292, 2011.

SHARMA, K.; SINGH, V.; ARORA, A. Natural biodegradable polymers as matrices in transdermal drug delivery. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 3, n. 2, p. 85–103, 2011.

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.

SHENG-FANG, SU; CHEN-HIS, CHOU; CHAO-FENG KUNG, J. H. In vitro and in vivo comparison of two diclofenac sodium sustained release oral formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 260, n. 1, p. 39–46, jul. 2003.

SIDDIQUI, M. D. N.; GARG, G.; SHARMA, P. K. A short review on “A novel approach in oral fast dissolving drug delivery system and their patents ”. **Advances in Biological Research**, v. 5, n. 6, p. 291–303, 2011.

SILVA, C. et al. Administração oral de peptídeos e proteínas: II . Aplicação de métodos de microencapsulação. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 39, n. 1, p. 1–20, 2003.

SILVA, A. F. da; SILVA, D. A. da. Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais mais dispensados em uma farmácia comercial do município de itaocara, estado do Rio de Janeiro - Brasil. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 3, n. 2, p. 1–14, 2012.

SILVA, C. C. F. da; SANTOS, L. C. Palma forrageira (*Opuntia ficus-indica* Mill) como alternativa na alimentação de ruminantes. **Revista Eletrônica de Veterinária**, v. 7, n. 10, p. 1-13, 2006.

SILVA, E. C.; PAOLA, M. V. R.V; MATOS, J. R. M. Análise térmica aplicada à cosmetologia. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 3, p. 347-356, 2007.

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.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 2010.

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.

SOCCOL, C. R. et al. Bioethanol from lignocelluloses: Status and perspectives in Brazil. **Bioresource Technology**, v. 101, n. 13, p. 4820-4825, 2010.

SOSTRES, C. et al. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 2, p. 121–132, 2010.

STORPIRTIS,S. et al. **Biofarmacotécnica**. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara Koogan, 2011, 321p.

SUN, X. F.; SUN, R. C.; SUN, J. X. Acetylation of sugarcane bagasse using NBS as a catalyst under mild reaction conditions for the production of oil sorption-active materials. **Bioresource technology**, v. 95, n. 3, p. 343–50, dez. 2004.

THOMBRE, A. G. et al. Osmotic drug delivery using swellable-core technology. **Journal of Controlled Release**, v. 94, p. 75–89, 2004.

TISHMACK, P. A.; BUGAY, D. E.; BYRN, S. R. Solid-state Nuclear Magnetic Resonance spectroscopy — Pharmaceutical applications. v. 92, n. 3, p. 441–474, 2003.

TIWARI, S.; BATRA, N. Oral drug delivery system□: A review. **American Journal of Life Science Researches**, v. 2, n. 1, p. 27–35, 2014.

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

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.

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.

United State Pharmacopeia (USP 29). NF 24. Expert Committee (MDCCA05) **Monograph development- Cough cold and analgesics**. Convention, 2007. p. 683.

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.

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.

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, mai. 2012.

YOON, YEO; NAMJIN, BAEK; KINAM, P. Microencapsulation methods. **Biotechnology Bioprocess Engineering**, v. 6, n. 4, p. 213–230, 2001.

YU, L.; DEAN, K.; LI, L. Polymer blends and composites from renewable resources. **Progress in Polymer Science**, v. 31, n. 6, p. 576–602, jun. 2006.

YURDASIPER, A.; SEVGI, F. An overview of modified release chitosan, alginate and eudragit-RS microparticles. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 3, p. 704–721, 2010.

APÊNDICE

Nesta sessão são apresentados os métodos e resultados obtidos em etapas preliminares à execução dos objetivos propostos para este trabalho. Não foram incluídos na redação dos artigos, mas foram utilizados para caracterização da palma forrageira.

1 METODOLOGIA

1.1 Obtenção da matéria prima

A palma forrageira utilizada para extração de celulose foi coletada na estação experimental do Instituto Nacional do Semiárido (INSA), Fazenda Lagoa Bonita, localizada no município de Campina Grande, estado da Paraíba, no período da manhã. Os cuidados na coleta (identificação botânica, método de cultivo, características organolépticas e macroscópicas) foram obedecidos e realizados junto a profissionais qualificados deste Instituto. A variedade utilizada foi a IPA-20 e as coordenadas geográficas da área de plantação são 7°16'41''S; 35°57'59''W e com altitude de 470 metros.

Os cladódios (partes aéreas da palma forrageira) foram devidamente lavados com água corrente, seccionados e, posteriormente, desidratados em estufa de circulação de ar TECNAL modelo TE394/4 MP (Piracicaba - SP), sob temperatura controlada de 60 °C. O material foi triturado em moinho DeLeo – Willey, modelo EDB-5 (Porto Alegre- RS), de quatro navalhas fixas e quatro móveis, acoplado a uma peneira de malha 20.

1.2 Ensaio físicos e físico-químicos

Foram adotados ensaios preliminares de caracterização de droga vegetal, descritos nos compêndios oficiais (FARMACOPÉIA BRASILEIRA IV ed.; FARMACOPÉIA BRASILEIRA V ed.). Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

1.2.1 Cinzas totais

Amostras de 3 g da droga vegetal pulverizada foram pesadas e transferidas para cápsulas de porcelana previamente calcinadas. As cápsulas com a amostra foram incineradas, aumentando, gradualmente, a temperatura da mufla, até, no máximo, 600 ± 25 °C até a liberação total do carbono da amostra. Ao final do processo, o material foi resfriado em dessecador e pesado.

1.2.2 Teor de extrativos em água

Cerca de 1,0 g da droga vegetal pulverizada foi submetida à decocção com 100 mL de água, durante 10 minutos. Após resfriamento, o volume foi completado para 100 ml. A solução foi filtrada em papel de filtro, sendo os primeiros 20 ml desprezados. O restante do filtrado foi pesado (alíquota equivalente a 20 g) em pesa-filtro, previamente tarado, e evaporado até secura em banho de água, sob agitação constante. O resíduo foi colocado em estufa, à temperatura de 105 °C por 3 horas, resfriado em dessecador e pesado.

1.2.3 Teor de extrativos em etanol

Pesou-se, exatamente, 2 g de droga vegetal, transferindo-a para cartucho de papel com peso previamente determinado. Utilizando-se do aparato de Soxhlet, adicionou-se no balão de fundo chato uma amostra de 0,2 g de NaOH, pérolas de vidro para evitar ebulição branda e um volume suficiente de etanol 96 °GL para se estabelecer o refluxo pelo sifão. A chapa de aquecimento foi ligada por 5 h. Após este tempo, o cartucho foi retirado com a amostra sólida, seco em estufa à 105 °C por 30 min, resfriado em dessecador e pesado. O teor de extrativos (%) foi encontrado a partir da Equação 1:

Onde:

M1= massa antes do processo extrativo;

M2= massa após o processo extrativo.

1.2.4 Umidade pelo método gravimétrico

Amostras de 1 g de droga vegetal foram pesadas e transferidas para cadinhos previamente mantidos por 30 minutos em dessecador. Em balança analítica, pesou-se o cadinho contendo a amostra, levando-os, em seguida, para a estufa na temperatura de 105 °C por 2 horas. O material foi esfriado até temperatura ambiente em dessecador, sendo novamente pesado. Este procedimento foi repetido por mais duas vezes, até peso constante. A porcentagem de perda de água foi calculada utilizando-se a Equação 2:

Em que:

Pa = peso da amostra;

Pti = peso do cadinho contendo a amostra antes da dessecação;

Ptf = peso do cadinho contendo a amostra após a dessecação.

1.2.5 Densidade aparente e compactada

1.2.5.1 Determinação da densidade bruta e compactada

Amostras de 2 g de droga vegetal 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 registrados. As densidades bruta e de compactação obedecem as Equações 3 e 4, respectivamente, descritas abaixo:

Onde:

m = massa da amostra (g)

db = densidade bruta (g/mL)

dc = densidade de compactação (g/mL)

1.2.5.2 Determinação do fator de Hausner (HAUSNER, 1967)

O fator de Hausner (FH) foi determinado pelo quociente entre as densidades de compactação e bruta do sistema particulado, conforme a Equação 5.

Onde:

FH = fator de Hausner;

db = densidade bruta (g/mL);

dc = densidade de compactação (g/mL).

1.2.5.3 Determinação do índice de compressibilidade (CARR, 1965)

O índice de compressibilidade (IC), também conhecido por índice de Carr, foi estabelecido a partir das densidades bruta e de compactação, obedecendo a Equação 6:

Onde:

IC = índice de compressibilidade;

dc = densidade de compactação;

db = densidade bruta.

1.2.5.4 Determinação da Compactabilidade (GUYOT et al., 1995)

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 (Equação 7).

Onde:

C = Índice de compactabilidade;

V₁₀ = volume após 10 quedas;

V₅₀₀ = volume após 500 quedas.

1.2.5.5 Ângulo de repouso

O ângulo de repouso foi estabelecido após o escoamento de 9,0 g das partículas de droga vegetal através de funil com suporte, colocado a uma altura da bancada de 7,0 cm. O cálculo foi realizado de acordo com a Equação 8:

—

Onde:

tg_{α} = tangente do ângulo de repouso;

h = altura do cone formado (cm);

r = raio do cone (cm).

1.2.5.6 Granulometria

Pesou-se uma alíquota de 25 g da amostra transferindo-a em seguida para o tamis superior, distribuindo uniformemente o pó. O conjunto foi fechado e o aparelho com vibrador mecânico foi acionado por cerca de 15 minutos. Concluído este tempo, e com auxílio de um pincel adequado, removeu-se toda a amostra retida na superfície superior de cada malha para um papel impermeável e o pó foi pesado em balança analítica. Calculou-se o percentual retido em cada tamis, utilizando cálculo apresentado na Equação 9:

—

Onde:

P_1 = Peso da amostra retida em cada tamis (em gramas);

P_2 = Soma dos pesos retidos em cada tamis e no coletor (em gramas);

100 = Fator de porcentagem.

2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A droga vegetal, isto é, palma forrageira pulverizada (triturada, seca e reduzida a pó) foi caracterizada quanto as suas propriedades físicas e físico-químicas: perda de água (umidade), cinzas totais, teor de extrativos em etanol, teor de extrativos em água (Tabela 1) e granulometria (Figura 1). Estes testes obedeceram às condições estabelecidas pela Farmacopéia Brasileira V ed. (2010), sendo realizados em triplicata.

Tabela 1. Análises físico-químicas do pó da Palma forrageira

Parâmetros	Determinações (%)
Cinzas totais	10,8 ± 0,8
Substâncias extraíveis em etanol	64,5 ± 2,965
Substâncias extraíveis em água	8,7 ± 0,3
Perda de água por gravimetria	7 ± 0,2

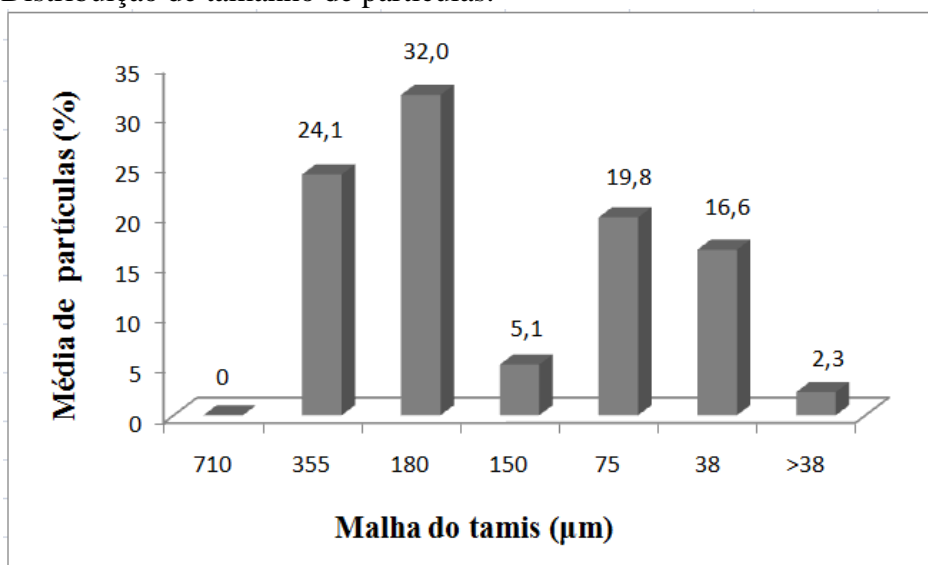
Os resíduos inorgânicos não voláteis, determinados pelo ensaio de cinzas totais (10,8 %) foi próximo aos valores apresentados para cladódios de *Opuntia ficus-indica* por Dubeux Junior et al., (2010) que variou de 7,7-11,5 %, somando-se os principais elementos minerais. De acordo com Saézn et al., (2013) estas plantas, normalmente, apresentam elevados teores de componentes minerais, atribuídos principalmente aos seus macroelementos, sendo os principais componentes cálcio, potássio, magnésio e sódio.

O teor de umidade encontrado (7 %) está dentro do esperado, considerando que se trata de material rico em polissacarídeo, sendo significativamente inferior ao encontrado por Costa et al., (2013) para droga vegetal de *Heliotropium indicum* L. (cerca de 12% de umidade), que, segundo os mesmos, está dentro dos limites aceitáveis pelos compêndios oficiais. Outro fator a se considerar é que o método direto utilizado neste estudo (estufa), embora seja farmacopéico, pode superestimar a umidade de misturas de substâncias, por incluir as possíveis perdas de substâncias voláteis.

As substâncias extraíveis quando se utilizou etanol como solvente (64,5 %) foram significativamente superiores se comparados ao teor de extrativos em água (8,7 %), o que pode ser explicado pela formação de mucilagem de elevada viscosidade quando a água é utilizada como solvente. A mucilagem da palma forrageira consiste em uma mistura complexa de carboidratos, tais como a L-arabinose, D-galactose, D- xilose, L-rhamnose e ácido D-galacturônico, que representam até 10 g / 100 g de açúcares totais e com excelentes propriedades emulsificantes (MEDINA-TORRES et al., 2013; KIM et al., 2013). Este ensaio deve ser considerado apenas como análise complementar de controle de qualidade da droga vegetal, estando susceptível a modificações em função da sazonalidade, origem e processamento da matéria-prima, condições do ensaio, entre outros fatores (OLIVEIRA et al., 2001).

Avaliando a distribuição média do tamanho de partículas da droga vegetal obtida por granulometria (Figura 1), percebe-se que as partículas se distribuíram em duas populações distintas de tamanho (distribuição bimodal), concentrando-se predominantemente na faixa 200-700 μm . Estes resultados são definidos pela etapa de processamento do material, reflete a heterogeneidade de formas dos grânulos e podem ser sinônimo de limitações na técnica utilizada (CORREIA et al., 2013).

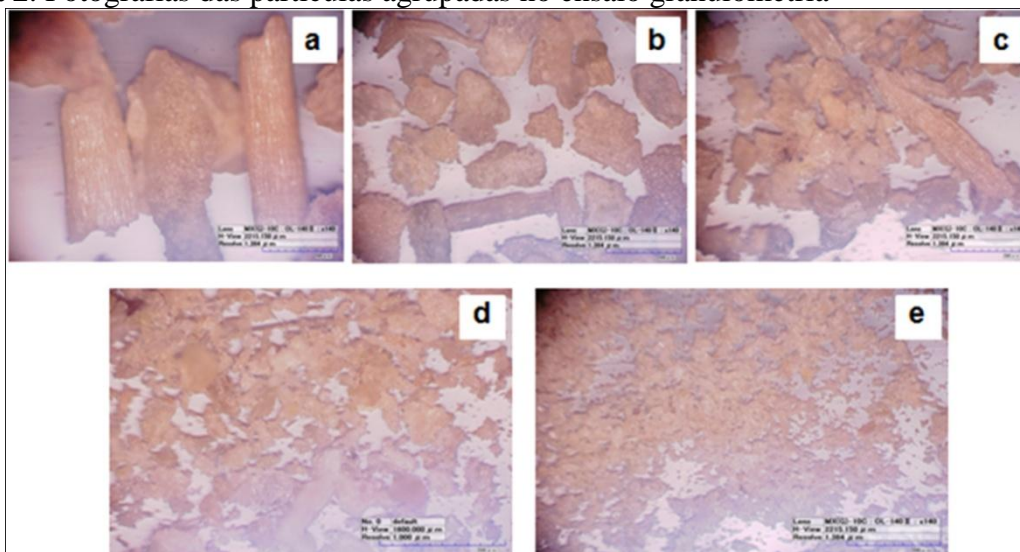
Figura 1. Distribuição de tamanho de partículas.



Fonte: Arquivo pessoal, (2014).

Por se tratar de uma distribuição modal, este ensaio não permite inferência de homogeneidade de tamanho e/ou de forma para o conjunto de partículas que compõem as populações. No entanto, de acordo com Brasil (2010), estes dados permitem classificar a amostra como pó moderadamente grosso (partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha 710 μm e, menos de 40% passou pelo tamis com abertura de malha 250 μm).

As frações obtidas da granulometria foram observadas por microscopia óptica (Figura 2) e percebe-se que as partículas assumem diferentes formas, não havendo uniformidade de tamanho.

Figura 2. Fotografias das partículas agrupadas no ensaio granulometria

Partículas retidas no tamis 355 µm (a); 180 µm (b); 150 µm (c); 75 µm (d); 38 µm (e).

Fonte: Arquivo pessoal, (2014).

A droga vegetal foi avaliada ainda quanto ao fluxo, compressão e compactação, utilizando os parâmetros densidade bruta e densidade compactada aplicadas no cálculo do índice de compressibilidade e fator de Hausner (AULTON et al., 2005). Os resultados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Propriedades de fluxo do pó da Palma forrageira

Parâmetros	Determinações
Densidade bruta (g/mL)	0,574 ± 0,005
Densidade compactada (g/mL)	0,694 ± 0,014
Índice de compressibilidade (%)	21,516± 1,132
Fator de Hausner	1,208 ± 0,021

Fonte: Arquivo pessoal, (2014).

Aplicando-se os valores percentuais de densidade bruta e compactada nas Equações 3 e 4, respectivamente, obteve-se o FH e o IC igual a 1,208 % e 21,51 %, respectivamente, para a droga vegetal o que nos permite classificá-la como pó com potencial de escoamento, isto é, favorável ao bom fluxo. De acordo com Wells (2005), valores menores que 1,25 para FH indicam potencial para bom fluxo e valores acima de 1,5 são considerados de fluxo ruim. Para o índice de Carr, valores de IC entre 18% e 22% são considerados satisfatórios (AULTON, 2005).

Percebe-se, portanto, que os ensaios utilizados acima caracterizaram as partículas da palma forrageira, utilizada neste trabalho como matéria prima de qualidade para extração de celulose. Estes dados são importantes para o controle de qualidade da droga vegetal, subsidiando pesquisas posteriores que queiram utilizá-la para diferentes processos tecnológicos no âmbito da indústria farmacêutica.

3 REFERÊNCIAS

AULTON, M.E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2a ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.668p.

BRASIL. Farmacopéia Brasileira. 5ª ed. Vol. 1. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 546 p.

CARR, R. L. Evaluating flow properties of solids. **Chemical Engineering**, v.72, n.1, p.163-168. 1965.

CORREIA, L. P. et al., Characterization of herbal medicine with different particle sizes using pyrolysis GC/MS, SEM, and thermal techniques. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** v. 111, p.1691–1698, 2013.

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.

DUBEUX JUNIOR, J. C. B. et al., Adubação mineral no crescimento e composição mineral da palma forrageira –Clone IPA-201. **Revista Brasileira de Ciências Agrárias**, v.5, n.1, p.129-135, Recife, 2010.

FARMACOPÉIA Brasileira. 4 ed. Parte I. São Paulo: Atheneu, 1988.

GUYOT, J. J., *et al.* Commentaires relatifs aux méthodes générales d'analyse des formes orales solides récemment introduites dans les pharmacopées française et européenne. **STP Pharma Pratiques**, v.7, n.1, p.482-494. 1995.

HAUSNER, H. H. Friction conditions in a mass of metal powder. **International Journal of Powder Metallurgy**, v.3, n.1, p.7-13. 1967.

KIM et al., Mucilage removal from cactus cladodes (*Opuntia humifusa* Raf.) by enzymatic treatment to improve extraction efficiency and radical scavenging activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 51, p.337-342, 2013.

MEDINA-TORRES et al., Microencapsulation by spray drying of gallic acid with nopal mucilage (*Opuntia ficus-indica*). **LWT - Food Science and Technology**, v. 50, p. 642-650, 2013.

OLIVEIRA, A. L. et al., *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (Marcela), Asteraceae, avaliação comparativa da droga vegetal e estudos preliminares de otimização da extração. **Caderno de Farmácia**, v. 17, n. 1, p. 33-38, UFRGS, 2001.

SAÉNZ, C. et al., **Agro-industrial utilization of cactus pear**. FAO. 2013. Agro-industrial utilization of cactus pear. Rome, 2013.

WELLS, J. Pre-formulação farmacêutica. In: AULTON, M. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005. p.125-148.